

Aus der Rheinischen Landeslinik Köln
- Psychiatrisches Behandlungszentrum -

Direktor: Prof. Dr. M. Bergener

Klinische und pharmakokinetische Untersuchung des Benzodiazepinderivates Estazolam

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

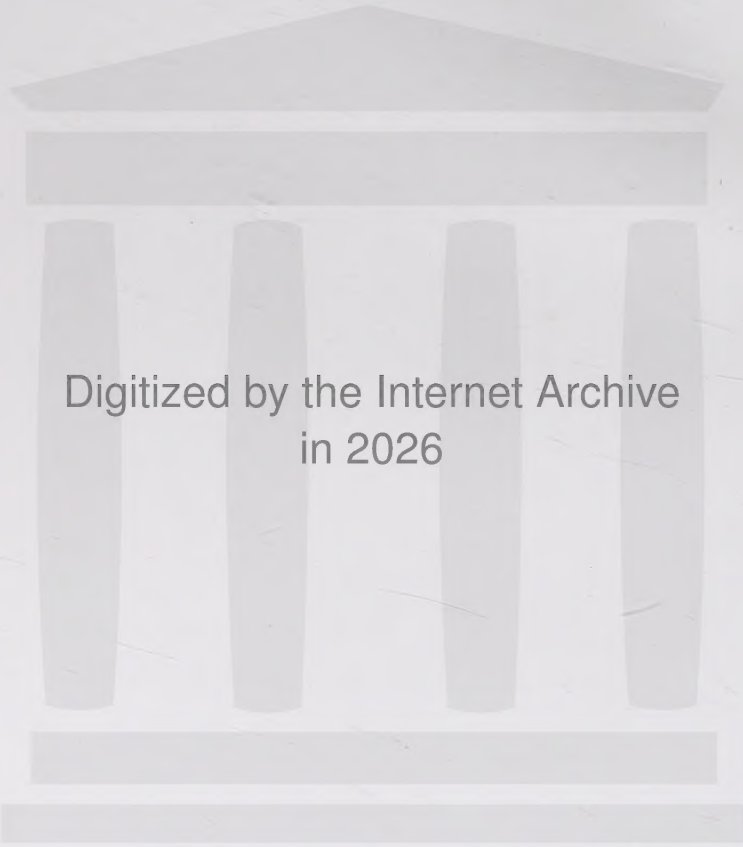
vorgelegt von

Heiko Bewermeyer

aus Köln

1978

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0094

Aus der Rheinischen Landeslinik Köln
- Psychiatrisches Behandlungszentrum -
Direktor: Prof. Dr. M. Bergener

Klinische und pharmakokinetische Untersuchung des Benzodiazepinderivates Estazolam

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Heiko Bewermeyer

aus Köln

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof.Dr.H.Reinauer

I. Berichterstatter
gez.: Prof.Dr.M.Bergener

II. Berichterstatter
gez.: Prof.Dr.C.Haring

INHALTSÜBERSICHT

Problemstellung und Einleitung	1
Entdeckung, Weiterentwicklung, chemische Struktur, Nachweis und Quantifizierung, Pharmakokinetik und Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine	5
Die 6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4) benzodiazepine sowie chemische Struktur, Toxikologie und Pharma- kologie von Estazolam	13
Eigene Untersuchungsergebnisse mit Literaturvergleichen: Beschreibung der Probandengruppe und körperliche Untersuchungsbefunde während der Estazolameinnahme; laborchemische Daten; elektrokardio- graphische Ergebnisse; elektroenze- phalographische Befunde; Nebenwirkungen; Schlafverhalten; pharmakokinetische Meßwerte und kritische Erörterung bekannter Analysemethoden; Aufmerksamkeits-Belastungstest d2	28
Zusammenfassung und Diskussion der Untersuchungsergebnisse	76
Literaturverzeichnis	83

Problemstellung

Die von der Firma Takeda (Osaka, Japan) zur Verfügung gestellten Daten über ein neues, schlafanstoßendes Benzodiazepinderivat (Estazolam) veranlaßten zu den Fragen, ob die angegebene geringe Halbwertszeit des Präparates bei längerer Verabreichung eine Akkumulation im Körper verhindern würde, wann bei fortlaufender Gabe ein Steady State zu erwarten sei und welche Nebenwirkungen aufträten.

Pharmakokinetische Untersuchungsergebnisse nach Einzeldosen schienen auf eine relativ kurze Halbwertszeit des Pharmakons hinzudeuten.

Da Substanzen mit langer Halbwertszeit im Organismus bei Dauerapplikation akkumulieren, hoffte man mit Estazolam ein Hypnotikum gefunden zu haben, das vielen idealen Anforderungen genügen und kaum die typischen Nebenwirkungen von Schlafmitteln hervorrufen würde.

In Japan waren die Serumspiegel nach Einzeldosen von Estazolam in eine Kurve eingegangen, bei deren Betrachtung der Verdacht entstand, daß nach inkorrekt er Extrapolation des Resorptionsanteils der Kurve die günstige Halbwertszeit gewonnen wurde.

Diese Überlegungen waren Anlaß zu den folgenden Untersuchungen.

Einleitung

Tranquillizer, mit den Benzodiazepinen als Hauptvertreter, werden unter den Psychopharmaka neben den Neuroleptika und den Antidepressiva als dritte Hauptgruppe angeführt (Haase 1977; Hippius 1975; Heinrich 1976), nachdem sie wie kaum eine andere Arzneimittelgruppe in den letzten 20 Jahren eine "rasante Entwicklung" (Mutschler 1975) durchlaufen haben.

Denn obwohl der vergleichsweise hohe Verkaufspreis der Benzodiazepine (Benzodiazepines 1973; Greenblatt 1974; Lüth 1976; Price of tranquillisers 1973), der unter anderem auf eine Monopolstellung von Herstellern (Profits from drugs 1973) zurückgeführt wurde, einer Verbreitung entgegenwirkte, so wurde der Erfolg dieser Gruppe durch ihr weites Indikationsgebiet (Garattini 1973; Greenblatt 1974), ihre geringfügigen Nebenwirkungen (Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1973; Greenblatt 1974) und ihre therapeutische Sicherheit (Borbély 1973; Hollister 1973; Matthew 1969) begründet. Das Benzodiazepinderivat Estazolam, das in Japan von der Firma Takeda hergestellt und vertrieben wird, soll in der Bundesrepublik Deutschland von der Firma Bayrofarm auf den Markt gebracht werden.

Im Dezember 1976 war die Firma Bayrofarm (Köln) an die

Rheinische Landesklinik Köln herangetreten, um das Medikament vor der projektierten Einführung in Deutschland nochmals einer klinischen und pharmakokinetischen Prüfung zu unterziehen.

Wenn auch eine solche Zusammenarbeit zwischen Pharmaindustrie und klinischer Medizin nicht unproblematisch ist (Engelmeier 1965; Friesewinkel 1977; Lüth 1976), so bietet eine solche Arbeitsteilung beiden Partnern einige nützliche Aspekte (Lynen 1974; Stille 1974) und ist von staatlicher Seite vorgeschrieben (Hasskarl 1974; Kleinsorge 1976).

Die Prüfung eines Benzodiazepinderivates kann mittels psychologischer Tests (Stocksmeier 1977) und standardisierter Beurteilungsskalen (Bergener 1973; Bergener 1975), durch klinische Beobachtung und Fragebögen (Prosenz 1977; Reimer 1968; Spiegelberg 1968), mit Hilfe apparativer chemischer Methoden (Breimer 1977; Hailey 1974) und elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden (Itil 1968, 1973, 1974; Itil u. Saletu 1973; Itil u. Shapiro 1968) erfolgen; letztlich erweist es sich jedoch als vorteilhaft, subjektive und objektive Parameter zu kombinieren (Harrer 1965; Saletu 1976 a u. b).

Bei der klinischen und pharmakokinetischen Prüfung von Estazolam sollte im Rahmen eines kontrollierten Versuchs an sechs freiwilligen Probanden (Hasskarl 1974; Klein-

sorge 1976) herausgefunden werden, innerhalb welcher Zeit nach abendlicher Einnahme von 2 mg Estazolam ein Steady State erreicht würde, ob eine Akkumulierung des Medikamentes zu beobachten sei, wie hoch die Serumspiegel liegen würden und wie groß die interindividuelle Streuung der Serumspiegel wäre. Weiterhin sollte festgestellt werden, ob und welche Nebenwirkungen zu registrieren seien, ob Veränderungen im Elektroenzephalogramm und im Elektrokardiogramm aufträten, ob sich die laborchemischen Befunde unter der Medikamentenwirkung änderten und wie sich Estazolam auf das Schlafverhalten auswirkte.

Während der Versuchszeit sollten die Probanden (und daneben eine Kontrollgruppe) einem Konzentrationsleistungstest unterzogen werden.

Zusammenfassend sollte die Brauchbarkeit von Estazolam als Hypnotikum beurteilt werden.

Entdeckung und Weiterentwicklung der Benzodiazepine

Als zwischen 1955 (Synthese aus Benzophenonen durch L. H. Sternbach) und 1959 (klinische Erprobung durch L. O. Randall) das erste Benzodiazepinderivat Chlordiazepoxid ("Librium") therapeutisch nutzbar gemacht wurde, und zwischen 1959 und 1961 (Synthese durch L. H. Sternbach) Diazepam ("Valium") folgte, wurde eine "Tranquilizer-Dekade" (Berger 1964, 1970; Cohen 1970; Zbinden 1967) eröffnet, die nicht nach 10 Jahren endigte, sondern der ein noch erfolgreicherer Dezennium folgte. Denn die (Garattini 1973; Greenblatt 1974) anti-aggressiven, anxiolytischen, sedierend-hypnotischen, antikonvulsiven und muskelrelaxierenden (Bein 1972; Cook 1967; Feldman 1970 a u. b; Przybyla 1968) Eigenschaften dieser Stoffgruppe verschafften den Benzodiazepinen eine weite Verbreitung innerhalb vieler medizinischer Fächer (Bozza-Marrubini 1973; Buchborn 1974; Gross 1973; Marino 1973) insbesondere auch im Gebiet der Neuropsychiatrie (Benkert 1974; Bräutigam 1972, 1973; Haase 1977; Heinrich 1976; Huber 1976; Kaim 1973; Kielholz 1971; Kohlmeyer 1975; Marsh 1965; Moll 1973; Scheid 1971; Soyka 1973; Wieck 1974). Seit 1965 stieg der Verbrauch dieser "Tranquilizer"

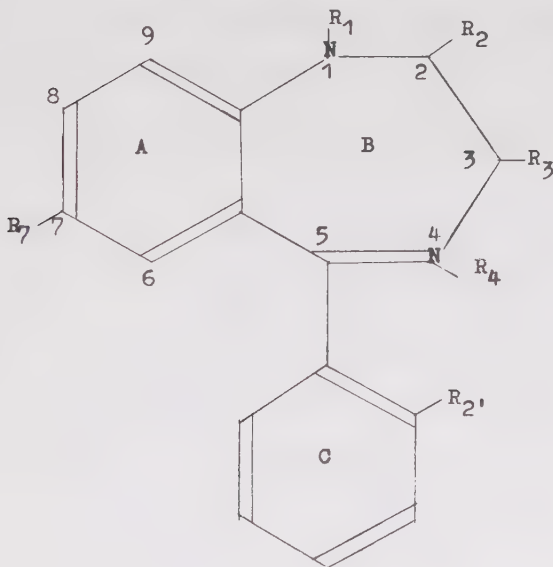
("minor tranquilizer", Ataraktika, Anxiolytika: Heinrich 1976) stetig an und erreichte in der Bundesrepublik Deutschland unter den durch die Apotheken abgegebenen psychotropen Pharmaka zuletzt einen Anteil von 21,39 % im Werte von fast 140 Millionen DM (Haase 1977).

Eine Vielzahl von Benzodiazepinen wurde eingeführt (Benkert 1974; Randall 1973; Schallek 1972; Sternbach 1973); den einzelnen Derivaten wird betreffs der o. a. therapeutischen Eigenschaften eine mehr oder weniger symptomgerichtete Wirkung zugeschrieben (Benkert 1974; Reimer 1968; Wieck 1974); diese Anschauung wird von anderen Autoren (Greenblatt 1974) nicht geteilt.

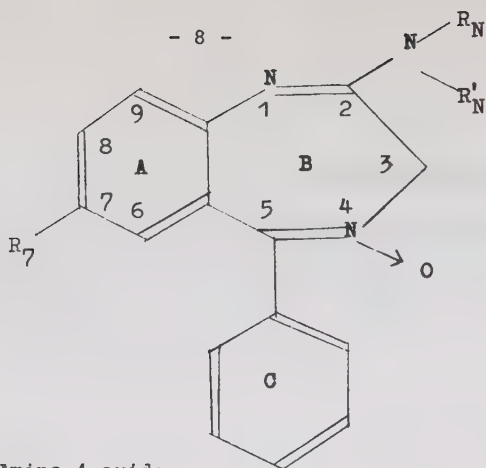
In Monographien wurden die bislang bekannten Ergebnisse zwischen 1973 und 1975 zusammenfassend gesichtet (Costa 1975; Garattini 1973; Greenblatt 1974).

Chemie der Benzodiazepine

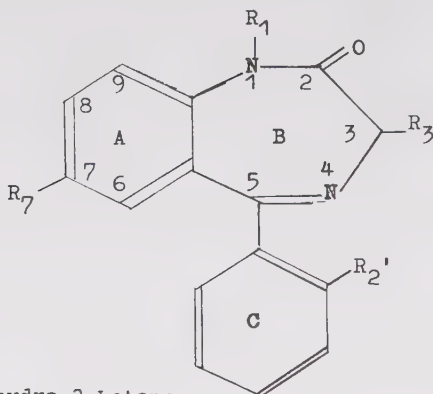
Zu den schon länger definierten Kategorien der 2-Amino-4-oxide (z. B. Chlordiazepoxid) und der 1,3-dihydro-2 ketone (z. B. Diazepam) unter den Benzodiazepinen kann man die Gruppe der 6-Phenyl-4 H-s-triazolo (4,3-a) (1,4) benzodiazepine hinzufügen (Schallek 1972; Sternbach 1973). Alle Gruppen lassen sich theoretisch von einer Grundstruktur ableiten (Greenblatt 1974).



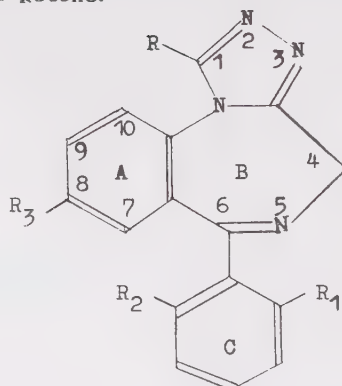
(1): Grundstruktur der 1,4 - Benzodiazepine.



(2) : 2-Amino-4-oxide.



(3) : 1,3-dihydro-2-ketone.



(4) : 6-Phenyl-4 H-s-triazolo (4,3-a) (1,4) benzodiazepine.

Im Hinblick auf die Beziehungen zwischen Molekülstruktur und Wirksamkeit der Benzodiazepinverbindungen ist bekannt, daß in Ring A alle zusätzlichen Substitutionen außer der in Position 7 (bei den beiden ersten Gruppen) bzw. in Position 8 (bei der dritten Gruppe wegen der abweichenden Nummerierung) den pharmakologischen Effekt mindern.

Eine elektronegative Gruppe in Position 7 (für die beiden ersten Gruppen) und in Position 8 (bei der dritten Gruppe) ist wesentlich für die pharmakologische Aktivität; unter verschiedenen anderen Substituenten (z. B. weitere Halogenreste, Trifluoromethyl- und Nitrogruppen) hat sich eine 7- (bzw. 8-) Chlor-Substitution als besonders wirksam erwiesen.

Für den Ring B der Benzodiazepine gilt (die Positionsangaben müssen hier für die 6-Phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4) benzodiazepine entsprechend der obigen Standardformel korrigiert werden): als positiv im Hinblick auf den pharmakologischen Effekt wirken sich in Position 1 und 4 ein Stickstoffatom, in Position 2 eine Methylamino- oder Keto-Funktion, in Position 3 eine Methylgruppe oder fehlende Substitution, die Doppelbindung zwischen C4 und C5 und eine Phenyl-Substitution bei C5 aus.

Chemischer Nachweis und Quantifizierung der Benzodiazepine

Nach Verabreichung therapeutischer Dosen sind die Benzo-

diazepine nur in sehr geringen Mengen (Nanogrammbereich) im Organismus vorhanden, oft nur als Metaboliten pharmakologisch aktiv, um unter der chemischen Analyse zum Teil eine weitere stoffliche Veränderung zu erfahren, wobei der qualitative Nachweis noch leichter gelingt als die Quantifizierung.

Als Nachweismethoden sind Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie (mit oder ohne Massenspektrometrie), Spektrofluorometrie und Radioimmunoassay sowie Hochdruckflüssigkeitschromatographie bekannt.

Obwohl das Verfahren der Gaschromatographie besonders erfolgreich ist, gibt es einige Probleme auf: so zerfallen bei den hohen Temperaturen einige Benzodiazepine durch Thermolyse zu Benzophenonen und anderen Stoffen; einige Benzodiazepine sind zwar hitzestabiler, jedoch mit Hilfe dieses Verfahrens weniger gut eruierbar.

Die Empfindlichkeit der Methode wird durch den Einsatz eines Elektroneneinfangdetektors verbessert. Vorausgehende Säurehydrolyse der Benzodiazepine zu Benzophenonen kann nützlich sein.

Aber es steht zu befürchten, daß eine zeitaufwendige vorausgehende Präparation die Spezifität der in vivo wirksamen Substanz vernichtet (Greenblatt 1974).

Pharmakokinetik der Benzodiazepine

Die Benzodiazepine werden gastrointestinal gut resorbiert. Bei vielen Benzodiazepinen sind Metaboliten die eigentlichen pharmakologisch wirksamen Stoffe (Curry 1974; Schallek 1972; Schwartz 1973), unter anderem deshalb, weil die Metaboliten oft langsamer ausgeschieden werden als ihre Muttersubstanzen.

Verantwortlich für die langsame Exkretion oder Kumulierung ist zum Teil die Fixierung an den enterohepatischen Kreislauf.

Eine lange Halbwertszeit eines Benzodiazepins erlaubt es z. B. pro Tag mit einer Gabe des Mittels auszukommen, während Derivate mit schneller Abklingquote wegen der geringeren Gefahr eines Hangover als Hypnotika geeigneter sind (Breimer 1977; Greenblatt 1974).

Die Biotransformation zu den pharmakologisch aktiven Metaboliten erfolgt z. B. durch N-Desalkylierung, Umwandlung zu Lactamen und durch Oxydation am Benzolkern, zumindest bei Tieren ist die Bildung phenolischer Metaboliten bedeutsam (Randall 1973; Schwartz 1973). Die Exkretion der Metaboliten findet vorwiegend durch Konjugation an Glucuronsäure und Schwefelsäure statt (Hailey 1974; Schwartz 1973).

Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine

Ihre antikonvulsive Wirkung wird auf eine verstärkte postsynaptische kortikale Hemmung zurückgeführt (Petsche 1977). Als Ursachen für die muskelrelaxierende Wirkung werden präsynaptische Reflexhemmung (Stratten 1971) und hemmende Einflüsse auf Rückenmark, Hirnstamm und insbesondere auf die Formatio reticularis angenommen (Chiba 1973; Hudson 1970; Przybyla 1968). Reduktion von aggressivem Verhalten und Angst, Aufhebung angstinduzierter Hemmung und Sedierung sollen auf eine Inhibierung des limbischen Systems (Nucleus amygdalae, Hippokampus, Septum: "pharmakologische Amygdalektomie") (Greenblatt 1974; Randall 1965; Saji 1973; Valenzuela 1972) und des Hypothalamus zurückgehen (Diemath 1970; Greenblatt 1974; Valenzuela 1972), während die Reizschwelle für die thalamokortikale Weckreaktion ("arousal-reaction") nicht beeinträchtigt werde (Greenblatt 1974).

Ferner hat man nach Gabe von Benzodiazepinen in bestimmten Bezirken des Gehirns Stoffwechseleränderungen gefunden: Anstieg des Acetylcholinpiegels (Ladinsky 1973), Abfall der NoradrenalinKonzentration (Lidbrink 1973; Stein 1973; Valzelli 1972; Wise 1972) und des Serotoninspiegels (Stein 1973; Wise 1972) sowie Rückgang der Konzentration von Dopamin (Lidbrink 1973; Valzelli 1972), welche Aggressionshemmung und Sedierung bewirken sollen.

Rückwirkungen dieser Stoffwechselveränderungen auf das Schlafverhalten wurden erwogen (Oswald, Lewis et al. 1973).

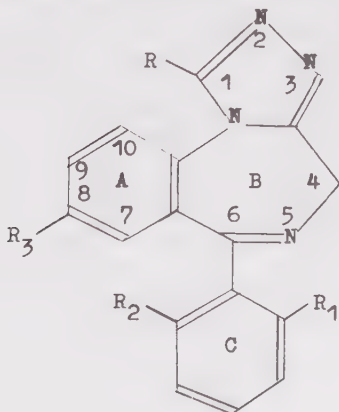
Daneben werden eine Beeinflussung des Stoffwechsels der Gammaaminobuttersäure (GABA) und weitere Wirkungsmechanismen der Benzodiazepine für möglich gehalten (Costa 1975).

Für die meisten Autoren haben diese Vorstellungen aber bisher nur hypothetische Bedeutung (Greenblatt 1974; Mutschler 1975).

Die 6-Phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4) benzodiazepine

Diese Benzodiazepingruppe wurde 1970 von Meguro und Kuwada synthetisiert (Meguro 1970).

Die Strukturformel (Hester 1971) zeigt in Addition zum Grundgerüst der Benzodiazepine einen zusätzlichen, fünfgliedrigen heterozyklischen Ring (4).



Große pharmakologische Wirksamkeit steht dann zu erwarten, wenn in Position 1 am neuen 5-Ring eine Methylgruppe und in Position 8 (Ring A) ein elektronegativer Substituent zu finden sind (Hester 1971; Nakajima, Take et al. 1971).

Obwohl diese Verbindungen in mancher Hinsicht wirksamer als z. B. Diazepam sind, ist ihre Toxizität sehr gering (Rudzik 1973).

Vertreter dieser Gruppe weisen im Tierversuch stark antiaggressiv-anxiolytische und daneben sedierende und muskelrelaxierende Eigenschaften auf (Rudzik 1973).

Chemie der 6-Phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4) benzodiazepine

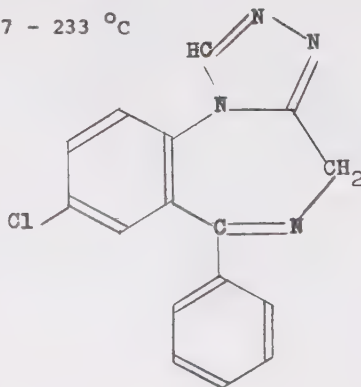
Die aktive Substanz in BAY k 4200 (Firma Bayropharm bzw. D-40 TA der Firma Takeda, Osaka, Japan) ist

E s t a z o l a m.

Summenformel: $C_{16} H_{11} N_4 Cl$

Molekulargewicht: 294,75

Schmelzpunkt: 227 - 233 °C



(5): ESTAZOLAM

Estazolam:

(= 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a)-(1,4)
benzodiazepin).

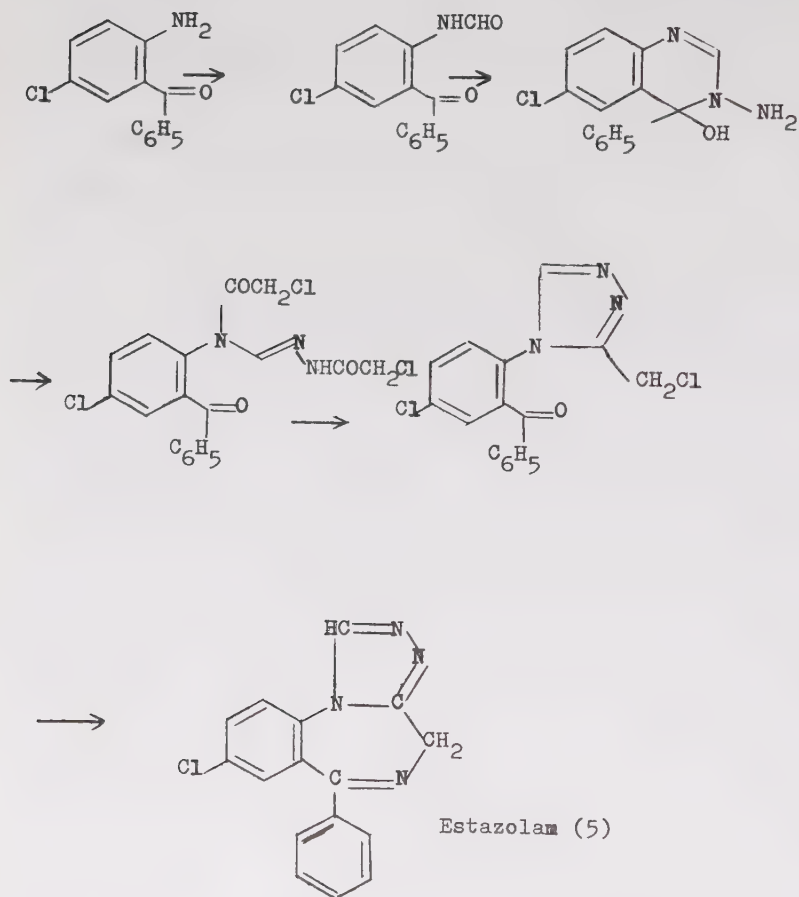
Estazolam ist ein weiß-gelbliches, kristallinisches
Pulver ohne Geruch und von bitterem Geschmack.

Estazolam ist leicht löslich in Chloroform, löslich
in Methanol, weniger gut löslich in Aceton oder Ätha-
nol, schlecht löslich in Äthylazetat oder Benzol und
praktisch unlöslich in Äther oder Wasser.

Estazolam steht in Tablettenform zur Verfügung:

1 mg, 2 mg, 4 mg (Meguro 1970; Nakajima, Take et al.
1971).

Der Strukturbeweis für die Verbindung ergibt sich aus der Synthese (Meguro 1970; Nakajima, Hattori et al. 1971).



Schema Nr. 1

Toxikologie

Akute Toxizität im Tierversuch

Estazolam LD 50 mg/kg

Tabelle 1:

	Maus		Ratte		Kaninchen
	♂	♀	♂	♀	♂
Art der Verabreichung					
i.p.	625	625	480	400	-
i.m.	670	670	1200	1050	-
s.c.	3680	4300	5300	4100	-
p.o.	740	830	3200	2500	300

Als toxische Symptome werden registriert: verminderte Spontanaktivität, Ataxie, Atemdepression und schließlich Tod infolge von Atemlähmung.

Die akute Toxizität ist bei Hunden schwieriger zu beurteilen, da die Versuchstiere nach Applikation von Estazolam häufig mit Erbrechen reagieren; jedoch wird bei Hunden die LD 50 auf ca. 1000 mg/kg geschätzt (Yokotani 1973).

Chronische Toxizität

Estazolam wurde ein Jahr lang an verschiedenen Tierarten untersucht; bei einer Dosierung von 10-15 mg/kg pro Tag wurden keine toxischen Symptome registriert (Nakaguchi o.J.a, o.J.b, 1973).

Reproduktionsuntersuchungen wurden in Bezug auf embryonale Toxizität, teratogene Wirkung, peri- und postnatale Wirkung sowie in Bezug auf Fertilitätsveränderungen ausgeführt. Nach Dosierungen bis zu 50 mg/kg fand man bei diesen Untersuchungen keine pathologischen Ergebnisse (Mizutani o.J.; Teratogenicity Test, Takeda Report o.J.).

Mutagene Wirkung

Estazolam zeigte bei zytogenetischen Untersuchungen in vivo keinen mutagenen Effekt (Kiruchi 1973).

Die 6 Hauptmetaboliten von Estazolam wurden an Tieren (Ratte, Hund) und am Menschen getestet. Zwei dieser Stoffwechselprodukte zeigten eine etwas geringere oder ähnliche Toxizität wie die Herkunftssubstanz, die übrigen Metaboliten erwiesen sich als weniger toxisch.

Pharmakologie

In den u. a. Tests wird Estazolam mit Diazepam und Nitrazepam verglichen.

Es wurde die Effektivdosis 50 % (ED 50 mg/kg) verabreicht (Nakajima 1972 u. 1973; Nakajima u. Hattori 1971; Nakajima u. Take 1971).

Tabelle 2:

	Antikonvulsiv		Muskelrelaxierend	
	EL-Schock Antagonismus	Penetrazol Antagonismus	Hängetest	Schräglage- Test
	Maus p.o.	Maus p.o.	Maus p.o.	Maus p.o.
Estazolam	4,6	2,2	0,7	6,1
Diazepam	14,0	3,0	3,8	44,0
Nitrazepam	8,4	0,8	0,8	5,8

	Sedierend		
	Potenzierung bei Barbiturat- Gabe	Potenzierung bei Äthanol- Anästhesie	Hypnogener Effekt
	Maus p.o.	Maus p.o.	Affe p.o.
Estazolam	0,35	0,15	0,54
Diazepam	1,7	0,62	2,5
Nitrazepam	1,5	0,30	0,85

Diese Untersuchungen zeigen, daß Estazolam die bekannten Eigenschaften der Benzodiazepine (antikonvulsive, muskelrelaxierende und sedierende Effekte) besitzt; Estazolam hat aber eine sehr ausgeprägte hypnagoge Wirkung, die erwarten läßt, daß dieses Benzodiazepinderivat bei klinischer Anwendung als Schlafmittel potenter ist als z. B. Diazepam. Insgesamt kann Estazolam als 2-3 mal so wirksam wie Nitrazepam und als ca. 5 mal so wirksam wie Diazepam bezeichnet werden (Sakai o.J.).

Ferner wurden Estazolam und Nitrazepam vergleichend als Hypnotika an Affen untersucht (Take 1973).

Über implantierte Elektroden wurden Elektroenzephalogramm, Elektromyogramm und Elektrookulogramm abgeleitet.

Nach einmaliger oraler Verabreichung von 0,25 - 4 mg/kg Estazolam bzw. 0,375 - 6 mg/kg Nitrazepam zeigte sich, daß der Schlaf dosisabhängig verlängert war; aber nach Estazolam erfolgte der Schlafeintritt schneller; gleichfalls nach Estazolam wurde ein schnelleres (dosisabhängiges) Abklingen der Medikamentenwirkung beobachtet.

Der Schlafzyklus wirkte unter Gabe von Estazolam weniger verändert als unter Gabe von Nitrazepam.

Nach täglicher Einnahme von 1 mg/kg Estazolam über eine Dauer von 2 Wochen (Tierversuche) wurden weder eine Toleranzentwicklung noch eine Verstärkung der hypnagogen Wirkung durch Kumulation festgestellt (Take 1973; Yamagita o.J.).

Bei verschiedenen Tierarten wurde der hypotensive Effekt von Estazolam untersucht: Bei mit Pentobarbital anästhesierten Katzen verursachten 0,5 bis 1 mg/kg Estazolam einen langanhaltenden Blutdruckabfall, kurarisierte Katzen zeigten nur eine kurzfristige Hypotension, bei Kaninchen (anästhesiert oder nicht anästhesiert) wurde ein kurzer Blutdruckabfall gemessen.

Nitrazepam hatte z. T. ähnliche Folgen auf das Blutdruckverhalten von Tieren.

Die kardiale Wirkung von Estazolam erwies sich im Tierversuch als minimal.

Eine Reduktion des Atemvolumens mit kompensatorischer Tachypnoe wurde bei Katzen und Kaninchen gefunden.

Der Einfluß auf das autonome Nervensystem war sehr gering (geprüft an der Uterusmuskulatur und an Darmpräparaten des Kaninchens).

Bei Ratten beeinflussten 5 mg/kg p.o. die Diurese oder die Elektrolytkonzentration nicht signifikant.

Tierversuche (Mäuse und Ratten) wiesen auf eine Toleranzerhöhung betreffs des muskelrelaxierenden Effektes

hin, eine solche Toleranzerhöhung wurde im Hinblick auf den antiaggressiven Effekt nicht gefunden (Nakajima 1972, 1973; Nakajima u. Hattori 1971; Nakajima u. Take 1971).

Am Rhesusaffen erzeugte Estazolam eine physische Abhängigkeit, wie sie nach anderen Benzodiazepinen in Erscheinung tritt (Yamagita o.J.); nach Absetzen einer vierwöchigen Therapie von 2 x 10 mg Estazolam täglich wurden Entzugerscheinungen ausgelöst.

Pharmakologische Studien am Menschen

Pharmakokinetik, Metabolismus, Exkretion.

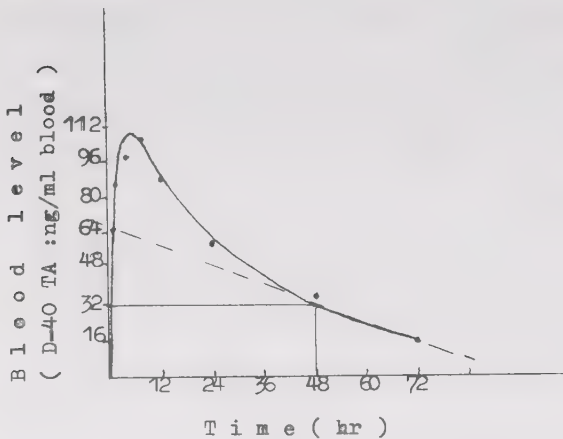
Für die hypnotische Wirkung von Estazolam kommt nach den vorliegenden Ergebnissen überwiegend die unveränderte Ausgangssubstanz und nur zu einem geringen Teil der erste Metabolit in Frage. Da nicht anzunehmen ist, daß dieser Metabolit eine längere Halbwertszeit als die Muttersubstanz hat, dürfte es genügen, sich bei der Untersuchung auf die Ausgangssubstanz Estazolam zu beschränken.

Nach einmaliger Gabe von 4 mg Estazolam wurden in einer japanischen Untersuchung an fünf freiwilligen Probanden $4,9 \pm 2,3$ Std. später durchschnittliche Blutserumkonzentrationen von 107 ± 21 ng/ml gemessen. Da die durchschnittliche Blutserumkonzentration nach einmaliger Einnahme von 4 mg Estazolam 12 Std. danach bei 93 ng/ml lag und 24 Std. nach Einnahme auf 66 ng/ml abgesunken war, wurde angenommen, daß eine Kumulation des Medikamentes bei längerfristiger Verordnung nicht zu befürchten sei (Seki 1973; Shima o.J.).

Als mittlere biologische Halbwertszeit wurden 24 ± 5 Std. errechnet (s. die folgende Abb. 1).

Graphische Darstellung der durchschnittlichen Blutserumspiegel von Estazolam (N = 5) nach einmaliger Gabe.

Abbildung 1:



Bei der Betrachtung der Originalkurve, deren Daten aber nur bis 72 Std. nach der Einnahme reichen, drängt sich der Verdacht auf, daß die Resorptionsphase (alpha-Phase) innerhalb der ersten 48 Std. das Übergewicht hat, so daß die terminale Eliminationsphase (beta-Phase) erst nach 48 Std. einsetzt.

Die Halbwertszeit der für den Aufbau eines Steady State entscheidenden Eliminationsphase, gefunden durch Extrapolation (wie aus der Kurve ersichtlich), beträgt dann 48 Std. oder mehr.

Eine Einnahme, 24 Std. nach der ersten Einnahme, müßte sich also im Serumspiegel zu der schon vorhandenen Estazolammenge addieren. Auf diese Weise träte eine Akkumulation des Pharmakons im Serum ein, die so lange anhalten würde, bis die Zufuhr an Estazolam der Metabolisierung der Substanz mengenmäßig exakt entspräche.

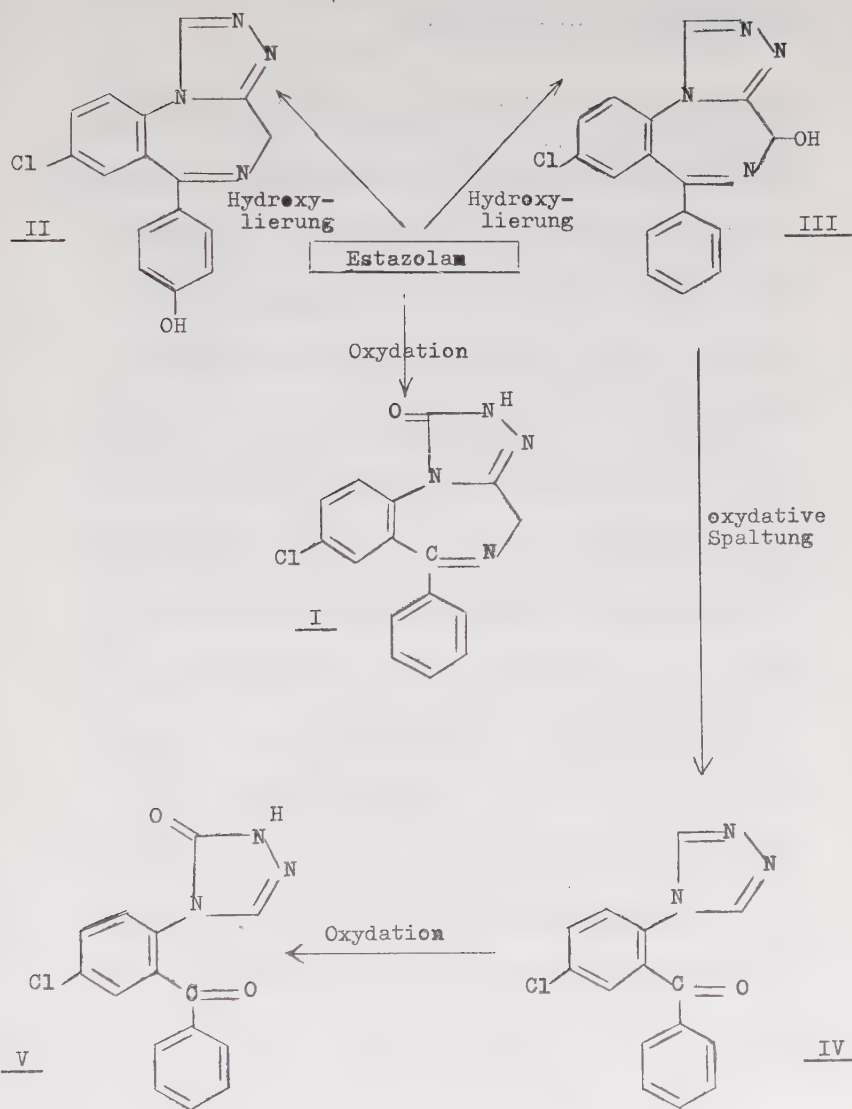
Setzt man nach einer üblichen Regel für die Zeit bis zum Erreichen eines Steady State die 10-fache Halbwertszeit ein, so kommt man auf eine Zeit von 480 Std. oder 20 Tagen, bis sich ein Steady State eingestellt hat.

Diese Hypothese sollte durch unsere eigenen pharmakokinetischen Messungen untersucht werden.

Aus japanischen Berichten ist ferner bekannt, daß 0,85 % des eingenommenen Estazolam im Urin und 0,5 % über die Faeces im Laufe von 72 Std. unverändert ausgeschieden wird, mehr als die Hälfte davon innerhalb von 24 Std.. Es wird daher vermutet, daß Estazolam größtenteils als Metabolit ausgeschieden wird.

Die nachstehend aufgeführten Metaboliten wurden im
Urin beim Menschen nach oraler Verabreichung von
30 µg/kg Estazolam teils in freier (I, III, IV, V)
und teils in konjugierter Form (I, II, III) gefunden.
Der vermutete Abbauprozess ist in dem folgenden Schema (Nr. 2)
skizziert (Kanai o.J.).

Schema Nr. 2:



Beschreibung der Probandengruppe

An der Studie beteiligten sich 6 freiwillige Probanden, 3 waren männlichen und 3 weiblichen Geschlechts, unter den Probanden befanden sich auch 2 Geschwister (Schwestern). Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 24 Jahren, das Durchschnittsalter bei 21 Jahren. 5 der Probanden waren Krankenpflegeschüler, 1 Probandin war Krankenschwester, so daß die gesamte Gruppe homogen zusammengesetzt war. Die Teilnehmer zeigten an der Untersuchung großes Interesse, arbeiteten zuverlässig mit und waren über die jeweiligen Untersuchungsergebnisse informiert. Alle Probanden wurden über den Zweck der Untersuchungen, über die eventuellen Risiken und den Versuchsablauf in Kenntnis gesetzt; ein ständiger Kontakt mit dem klinischen Leiter der Studie war gewährleistet (Hasskarl 1974; Kleinsorge 1976).

Obwohl einige Probanden Erkältungskrankheiten durchmachten, brach keiner die 21-tägige Einnahme von 2 mg Estazolam pro Tag ab. In der Regel wurde das Medikament abends zwischen 19 und 22 Uhr eingenommen. 2 Probanden hatten nach eigenen Angaben jeweils einmal eine Dosis versäumt, einer der beiden holte die Einnahme von 2 mg Estazolam einige Stunden später nach. Weitere Sedativa wurden von den Probanden während der 3 Wochen nicht be-

nutzt, die weiblichen Mitglieder der Gruppe nahmen zusätzlich Kontrazeptiva, Alkohol wurde während der Studie nur in geringen Mengen getrunken.

Obwohl bei einigen Probanden anamnestisch chronische Leiden zu registrieren waren (z.B. Lungentuberkulose und Nierenbeckenentzündung), litt keiner unter schwerwiegenden floriden Krankheiten; keiner klagte über vegetative Beschwerden; bei allen Probanden bestand weitgehend subjektives Wohlbefinden.

Bei der körperlichen Untersuchung ergaben sich insgesamt folgende Befunde: ein Proband hatte Übergewicht; bei einer Probandin war ein systolisches (wohl akzidentelles) Herzgeräusch zu hören; ein Proband wies einen leicht erhöhten Blutdruck (150/90 mm Hg) auf; die zuletzt genannten Störungen waren den betreffenden Probanden bekannt.

Da die Estazolamprüfung vor allem berücksichtigen sollte, wie sich die Serumspiegel der Substanz verhielten, ob eine Akkumulierung einträte und wann ein Steady State erreicht würde, konnte die Durchführung einer Doppelblindstudie (Bourne 1972; Cromie 1963; Kuschinsky 1975; Schindel 1967) kaum in Betracht gezogen werden.

Ergebnisse

Körperliche Untersuchungsbefunde während der Estazolam-einnahme

Während der Estazolameinnahme wies das Körpergewicht der Probanden keine nennenswerten Schwankungen auf.

Der mehrfach gemessene Blutdruck zeigte gleichfalls keine signifikanten Veränderungen.

Ein Proband hatte durchgehend eine Sinusbradykardie zwischen 50 und 60/min., ein anderer zeigte einmal im EKG eine leichte Sinusbradykardie.

Bei einer Probandin wurde fortwährend eine relativ schnelle Pulsfrequenz beobachtet, die fast bei 100/min. lag.

Die meisten Probanden blieben mit ihrer Puls- und Herzfrequenz in physiologischen Grenzen stabil.

Unter der Gabe von Estazolam konnten also signifikante Änderungen von Puls- und Herzfrequenz nicht gefunden werden.

Die Körpertemperatur wurde unter Estazolamwirkung nicht gemessen; einige der Probanden vermuteten, sie hätten während interkurrenter und leichter grippaler Infekte subfebrile Körpertemperaturen gehabt.

Ein Blutdruckabfall ist als Komplikation bei Intoxikationen mit Tranquilizern bekannt (Gilbert 1961; Hausbrandt 1976; Hillyer 1965; Lingjaerde 1965; Moeschlin 1972; Smith 1961). Barrett und Hey (1970) registrierten bei Kardioversionen ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, wenn sie zur Sedierung Diazepam verwendeten; Nutter und Massumi (1965), Nevins (1971) und Zsigmond (1972) stellten dagegen keine Herzrhythmusstörungen fest, wenn sie bei Kardioversionen Diazepam als Sedativum einsetzten.

Bei bestimmten tachykarden Rhythmusstörungen werden sogar Tranquilizer empfohlen (Gross 1973; Mocetti 1977).

Ikram et al. (1973) beobachteten bei Gesunden und Koronarkranken nach Gabe von Diazepam eine Zunahme der Herzdurchblutung. Dalen et al. (1969) schrieben Diazepam folgende Wirkungen zu: Blutdruckabfall, Abnahme des pulmonalen Minutenvolumen, PCO_2 -Anstieg und PO_2 -Abfall: Veränderungen, welche nach Verabreichung therapeutischer Dosen von Diazepam nicht behandlungsbedürftig waren.

Elliott et al. (1971) fanden keine Verschlechterung der Atemfunktion und keine kardiovaskulären Störungen nach Gabe von Lorazepam. Rao et al. (1973) stellten nach Applikation von Valium bei Gesunden Blutdruckabfall, Pulsfrequenzanstieg, Abfall des Schlagvolumens und der Leistung des linken Ventrikels, Abfall des Herzminutenvolumens, Abfall der O_2 -Sättigung und einen verzögerten Anstieg

des peripheren Gefäßwiderstandes fest (Stimmel 1975). Kimura et al. (1973) verglichen Estazolam als präoperatives Anxiolytikum und Hypnotikum im Doppelblindversuch mit einem Placebo: während in der Placebogruppe präoperativ systolischer Blutdruck und Pulsfrequenz deutlich höher waren, wurden unter Estazolam präoperativ der systolische und der diastolische Blutdruck merklich gesenkt, während die Pulsfrequenz unverändert blieb.

Laborchemische Untersuchungsergebnisse

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit wurde vor Beginn der Studie und am Ende der dritten Woche nach Estazolamgabe bestimmt. Die Blutbilder wurden vor Beginn der Estazolameinnahme, am 9. Tag sowie am Ende der 3. Woche nach Estazolamgabe gemessen, die Leukozyten wurden weiterhin am 16. Tag der Studie und eine Woche nach Beendigung der Estazolamzufuhr gezählt. Weiterhin wurden vor Beginn der Einnahme von Estazolam und am Ende der Medikamentenapplikation untersucht: Glukose im Serum, Natrium und Kalium im Serum, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, SGOT und SGPT, Serum-Elektrophorese, die harnpflichtigen Substanzen im Serum und der Urinstatus.

Vier Probanden zeigten bei der zweiten Kontrolle eine niedrigere (dem Normwert stärker angenäherte) BSG als vor der Studie; bei einer Probandin stieg die BSG leicht an, bei einer zweiten Probandin stieg die BSG sehr deutlich an. Hämatologische Einzelwerte fielen aus den Normgrenzen nur in Einzelfällen heraus, ohne allerdings gerichtete Schwankungen aufzuweisen; es wurden also ungerichtete Schwankungen dieser Werte bemerkt, welche unbedeutend blieben. Allenfalls schien sich am 9. und 10. Tag der Studie ein diskretes Absinken des Hämatokrits (z. B. Verdünnungseffekt) anzudeuten, zusammen mit einem konsekutiven und gleichfalls sehr diskreten Abfall der Werte für Hämoglobin und Erythrozytenzahl. Die bei einigen Probanden leicht erhöhten Leukozytenzahlen lassen sich zum Teil auf die grippalen Infekte der Probanden zurückführen. Weiterhin wurde bei mehreren Probanden eine geringgradige Lymphozytose beobachtet; die beiden letztgenannten Phänomene bestanden aber teilweise schon vor der Gabe von Estazolam. Leukopenien wurden nicht gefunden. Die übrigen Laborwerte (Blutzucker, Natrium und Kalium im Serum, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, SGOT und SGPT) lagen insgesamt im Normbereich. Für die Enzyme SGOT und SGPT wurde im Serum durchschnittlich

ein sehr geringer Anstieg gemessen, der aber nicht als signifikant bezeichnet werden kann. Bei der Serum-elektrophorese befanden sich die meisten Einzelwerte im Normbereich oder nahe den Normgrenzen, signifikante Verschiebungen der Fraktionen untereinander traten nicht ein. Unter den Probanden waren zwei Geschwister (Schwestern); bei beiden fehlten während aller Kontrollen die Fraktionen der alpha-1-Globuline: es dürfte sich hierbei um eine rezessiv vererbte "Defektproteinämie" handeln (Deutsch 1969; Müller 1966). Harnstoff-N, Harnstoff und Kreatinin im Serum hielten sich relativ konstant im Normbereich oder gerade eben außerhalb der Normgrenzen; hierbei wurden aber die Durchschnittswerte im Normbereich gefunden. Der Urinstatus ließ während der Studie keine pathologischen Befunde erkennen.

Die folgenden hämatologischen Störungen wurden Transquilizern zugeschrieben: Leukopenie (auch kindliche Leukopenie post partum), Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, Thrombozytopenie und thrombozytopenische Purpura (Best 1963; Bitnum 1969; Coppermann 1967; Haerten 1975; Hausbrandt 1976; Kaelbling 1960; Litvak 1971), jedoch wird von einigen Autoren ein kausaler Zusammenhang als fraglich bezeichnet; insgesamt

sind hämatologische Schäden aber nach Tranquillizern sehr selten anzutreffen (Greenblatt 1974; Kuemmerle 1973).

Nach Oxazepamintoxikation wurde ein erhöhter Blutzucker ohne Ketose und ohne Glukosurie beobachtet (Moeschlin 1972).

Die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase als Indikatorenzym für die Aktivität des Leberstoffwechsels ist nach Gabe von Benzodiazepinen nicht erhöht, Hypoprothrombinämien treten nicht auf (Greenblatt 1974), Enzyminduktionen durch Benzodiazepine sind beim Menschen kaum zu erwarten, bestimmte Veränderungen von Laborwerten nicht bekannt.

Schließlich kann gesagt werden, daß sich auch Laborwerte infolge von Placeboeffekten ändern können (Lasagna 1954; Schindel 1967).

Bei klinischer Prüfung von Estazolam wurden von japanischen Autoren (Moriguchi o.J.; Tohru o.J.) keine Veränderungen der laborchemischen Werte festgestellt.

Elektrokardiogramme

Elektrokardiogramme wurden vor Beginn der Studie und in der dritten Woche unter Estazolamgabe abgeleitet; beurteilt wurden Extremitäten- und Brustwandableitungen (I, II, III; aVR, aVL, aVF; V₁ bis V₆).

Eine Probandin zeigte in beiden Elektrokardiogrammen einen identischen und regelrechten Stromkurvenverlauf. Eine andere Probandin hatte vor Estazolamgabe eine Sinustachykardie von 100/min. mit entsprechenden (tachykardiebedingten) Repolarisationsstörungen; unter Estazolam lagen diese Störungen im Elektrokardiogramm nicht mehr vor. Eine dritte Probandin bot in beiden Kurven diskrete Hinweise auf ein Präexzitations-syndrom, ohne daß unter Estazolam eine Befundänderung festzustellen war. Bei einem anderen Probanden lagen in beiden Elektrokardiogrammen Sinusbradykardien mit ansonsten unauffälligem Kurvenverlauf vor. Ein anderer Proband ließ im ersten Elektrokardiogramm einen oberen av-Knotenrhythmus erkennen, der unter Estazolam nicht mehr nachzuweisen war und einem regelmäßigen Sinus-rhythmus Platz gemacht hatte; bemerkenswerterweise waren jedoch im zweiten Elektrokardiogramm vermehrt Zeichen der verstärkten vegetativen Erregbarkeit zu finden. Ein dritter Proband wies in der ersten Kurve eine respiratorische Sinusarrhythmie auf, die in der zweiten Ableitung deutlicher in Erscheinung trat; in beiden Ableitungen lag ein inkompletter Rechtsschenkel-block vor; in der zweiten Kurve wurde zusätzliche eine ventrikuläre Extrasystole aufgezeichnet. Insgesamt wichen die Elektrokardiogramme unter Estazolam-einnahme nicht wesentlich von den Vorkurven ab; insbe-

sondere ließen sich typische, wiederkehrende Veränderungen unter der zweiten Ableitung nicht finden.

In der Literatur (Elliott 1971; Mocetti 1977; Stimmel 1975) konnten keine Angaben darüber gefunden werden, daß Benzodiazepine charakteristische Veränderungen im Elektrokardiogramm verursachen.

Elektroenzephalogramme

Elektroenzephalogramme wurden vor Beginn der Studie und während der zweiten und dritten Woche unter der Einnahme von Estazolam abgeleitet. Es wurden Schwarzer-Geräte zweier verschiedener Typen und übliche Oberflächen-elektroden benutzt. Als Ableiteschema wurden verwendet: unipolare Ableitungen gegen gleiches Ohr und gegen eine vordere Vertex-Elektrode; bipolare Längsreihen; bipolare vordere und hintere Querreihen; ferner eine temporale Längsreihe mit "vorderem Knick". Als Provokationsmaßnahmen dienten dreiminütige Hyperventilation und anschließende kurze Fotostimulation. Die visuelle EEG-Beurteilung berücksichtigte als Kriterien: fortlaufende Messung von Amplitude und Frequenz, das Auftreten von steilen Wellen, Spitzen und Dysrhythmien sowie Asymmetrien, fokale Störungen, Schlafmuster und anderes mehr.

Im Ausgangs-EEG boten vier Probanden weitgehend Normbefunde; ein Proband hatte ein frequenzlabiles EEG mit Übergängen zur leichten und gruppierten Dysrhythmie; ein EEG ließ gruppierte Dysrhythmien und steilere Abläufe erkennen.

Unter Estazolam zeigten einige Elektroenzephalogramme einen diskreten Abfall der Amplitude, der aber nicht in allen Kurven nachgewiesen werden konnte. Bei einigen Probanden persistierte die zugrunde liegende Alpha-Tätigkeit über weite Strecken (besonders occipital und temporal), bei anderen Probanden schob sich unter Estazolam eine Betaaktivität gänzlich in den Vordergrund. Vermehrte Betawelleneinlagerung war in allen Fällen zu registrieren: es handelte sich um langsame Betawellen mit einer Frequenz zwischen 16 und 24/sek.. Diese Betawellen waren zwar auch occipital nachweisbar, erreichten aber ihre größte Dichte frontal und präzentral. Gelegentlich wiesen die Betawellen etwas steilere Aussteuerungen auf.

Bemerkenswert ist, daß in einigen Elektroenzephalogrammen zu Beginn und vor Estazolameinnahme bestehende dysrhythmisch-paroxysmale Veränderungen später größtenteils durch Betawellen überdeckt wurden, besonders in der zweiten Woche der Studie. Während sich in der dritten Woche in einigen Kurven die Alpha-Grundtätigkeit resti-

tuieren konnte, war dieser Grundrhythmus in der zweiten Woche oft durch Betaaktivität überlagert und verdrängt. Bei solchen Verhältnissen wurden in der dritten Woche auch die bei einigen Probanden vorbestehenden dysrhythmischen Störungen wieder deutlicher. Dysrhythmische Elemente nahmen also unter Estazolam nicht zu, sondern verminderten sich.

Für Epilepsie typische Wellen wurden unter Estazolam nicht bemerkt, ebensowenig entwickelten sich Asymmetrien oder fokale Störungen, Schlafmuster fehlten in allen Ableitungen.

Unter Hyperventilation und Fotostimulation traten im EEG unter Estazolamwirkung keine neuen Aspekte hervor. Muskelaktionspotentiale, wie sie während der EEG-Ableitung durch muskuläre Verspannungen entstehen können, nahmen nach Verabreichung von Estazolam nicht zu.

Bei oraler oder parenteraler Applikation von Benzodiazepindosen, die eine leichte Sedierung zur Folge haben, wurden folgende Veränderungen im Elektroenzephalogramm beschrieben: Rückgang der physiologischen Alpha-Grundtätigkeit und Minderung der Amplitude; Wechsel zu schnellerer Aktivität (d. h. Betaaktivität) mit geringerer Amplitude besonders in frontaler und temporaler, weniger in occipitaler Lokalisation (Dolce 1967; Haider u. Matthew 1971; Itil 1968; Marjerrison 1974; Saletu 1976 a).

Dieser "Librium-Effekt" (Winfield 1961) konnte in wechselnder Ausprägung bei allen untersuchten Benzodiazepinen gefunden werden (Itil, Shapiro et al. 1968); die Untersucher nahmen für ihre Messungen (Frequenzanalysen) aufwendige technische Hilfsmittel in Anspruch (Itil u. Saletu 1973).

Wegen der z. T. langsamen Ausscheidung der Benzodiazepine dauern die genannten Veränderungen im EEG über längere Perioden nach Absetzen der Medikamente an (Malpas 1970).

Eine positive Korrelation zwischen EEG-Veränderungen durch Benzodiazepine und ihrer anxiolytischen Wirksamkeit wurde angenommen (Greenblatt 1974; Saletu 1976 a). Bestimmte evozierte Potentiale ("biphasic cortical somatosensory evoked potentials" = "SSEP") sind in ihrer Amplitude nach Gabe von Benzodiazepinen reduziert, die Latenz ihres "1. Peaks" ist verlängert, die des "2. Peaks" dagegen verkürzt, Besonderheiten, die auch als Suchmethode für Benzodiazepine infrage kommen (Itil 1968; Saletu 1976 a). EEG-Veränderungen durch Einwirkung von Neuroleptika und anderen Medikamenten werden nach Gabe von Benzodiazepinen z. T. geringer (Ulett 1961). Epileptische Potentiale und Dysrhythmien können sich gleichfalls vermindern, wenn Benzodiazepine verabreicht werden, die als Antikonvulsiva zunehmende

Bedeutung gewinnen (Browne 1973; Fröscher 1976; Jaffe 1967; Janz 1969; Matthes 1975; Petsche 1977; Rossi 1973).

Im Tierversuch wurde deutlich, daß die Benzodiazepine viele Hirnareale beeinflussen, (Guerrero-Figueroa 1973) besonders auch das limbische System (Diemath 1970; Monroe 1974; Saji 1973).

Elektroenzephalogramme während der Einschlafphase

Innerhalb der dritten Woche der Studie wurden am späten Abend ca. zweistündige EEG-Ableitungen durchgeführt, die dann abgebrochen wurden.

Ein Schlaflabor (Jovanovic 1974 b) konnte nicht benutzt werden; zur Verwendung stand ein EEG-Labor, das mittels einer Trennwand zwischen Proband und EEG-Gerät eine gewisse Abschirmung erlaubte. Die Probanden konnten sich keinem vorausgehenden "Schlaftraining" unter Versuchsbedingungen unterziehen (Jovanovic 1974 b). Die Ableitetechnik, die Klassifizierung der Schlafstadien und die vergleichende Bestimmung der Dauer der Schlafstadien folgten den Vorschlägen von Rechtschaffen und Kales (1968) und den Angaben von Jovanovic (1974 b). Frequenz- und Intervallanalyse der Schlafstadien ("sleep print") (Itil 1973, 1974; Saletu 1972, 1976 a und b) oder andere quantitative Methoden (Bente 1973),

die Vigilanz zu messen und das Wellenspektrum des Schlaf-EEG exakter zu lokalisieren (Jovanovic 1974 a) standen nicht zur Verfügung, ebenso wenig polygraphische Meßverfahren (Johns 1971; Jovanovic 1974 b; Saletu 1972). Die Beurteilung der EEG-Kurven erfolgte daher visuell (Dolce 1967; Jovanovic 1974 b; Vetter 1964).

Drei Probanden benötigten bei den Versuchen zum Einschlafen (Durchlaufen des Stadiums der Schläfrigkeit) eine Stunde oder etwas längere Zeit, d. h. mehr als die doppelte "Normzeit". Die drei übrigen Probanden schliefen (innerhalb der "Normzeit") nach 14 bis 35 Minuten ein, um dann das Stadium B zu erreichen. Die folgenden Schlafstadien (B bis E) wurden von allen Probanden rasch durchlaufen, in jeweils kürzeren Fristen als die Normwerte von Jovanovic angeben.

Ein Proband lag zwei Stunden nach Versuchsbeginn im Tiefschlaf (Stadium E), ohne daß er eine erste Traumphase (REM-Phase) absolviert hatte. Die anderen Schläfer gerieten 50 bis 100 Minuten nach Versuchsbeginn in das erste Traumstadium, das oft recht kurz war, um dann zu erwachen, wach zu bleiben oder um in leichtere oder tiefere Schlafstadien (zum Teil mit erneuten REM-Phasen) zurückzusinken.

Die Dauer der bei den letzten fünf Probanden auftretenden REM-Phasen lag zwischen 5 und 10 Minuten, war also

gegenüber den Normwerten eher verkürzt.

Auch in tieferen Schlafstadien zeigten sich im EEG noch schnellere Wellen, welche die langsameren Deltafrequenzen überlagerten; bis in tiefe Schlafstadien waren vermehrt Formvarianten zu sehen, die langsamen Schlafspindeln ähnelten; zu Beginn der Ableitungen wurde wie in den vorausgehenden Elektroenzephalogrammen eine vermehrte Betawelleneinlagerung gefunden.

Obwohl der Schlaf schon länger Gegenstand der physiologischen Forschung war (Bremer 1935; French 1953; Hess 1933; Moruzzi u. Magoun 1949), wurden erst durch die Beschreibung der EEG-Veränderungen während des Schlafes (Aserinsky und Kleitman 1953; Dement und Kleitman 1957) neue Wege eröffnet, die zu einer vielfältigen Diskussion dieses Themas führten (Bürger-Prinz 1967; Jovanovic 1973; Levin 1975) und differente Aspekte sichtbar machten (Baust 1967; Jovanovic 1974 b; Koella 1973; Lewis 1975; Mancina 1975; Mancina, Mariotti et al. 1975; Othmer 1967). Besonderes Interesse fanden die EEG-Veränderungen unter der Wirkung verschiedener Schlafmittel (Borenstein 1974; Haider u. Oswald 1971; Hartmann 1968; Johns 1975; Kales 1970; Oswald 1968; Saletu 1976 b) im Vergleich mit den Schlaf-Elektroenzephalogrammen von Benzodiazepinen (Cirignotta 1975; Dement 1973; Di Perri 1975; Gastaut 1967; Itil 1973; Johns 1974; Kales 1973; Oswald, Lewis et al. 1973;

Randall 1965).

Schlaf-Elektroenzephalogramme nach Gabe von Benzodiazepinen wurden auch mit Schlaf-Elektroenzephalogrammen nach Gaben von Placebo (Kales 1971) verglichen, schließlich wurden die Auswirkungen der Benzodiazepine auf das Schlaf-EEG beim Tier untersucht (Hoffmeister 1972; Polc 1975).

Nach den Feststellungen dieser Autoren lassen sich bei Applikation von Benzodiazepinen bestimmte Veränderungen im EEG finden: verminderte motorische Aktivität (feststellbar durch Fehlen entsprechender Artefakte im EEG) und schnelleres Einsetzen von leichtem und tiefen Schlaf; Reduktion von Dauer und Intensität des paradoxen Schlafes (andersartig konfigurierte REM-Phasen im EEG); Verkürzung des Schlafstadium 3 und besonders des Schlafstadium 4; bei langdauernder Verabreichung von Benzodiazepinen kann kompensatorisch im Stadium 3 des Schlafes eine Restitution von REM-Perioden zu beobachten sein, trotzdem bleiben dann die REM-Perioden in den frühen Schlafstadien verkürzt; bei Absetzen von Benzodiazepinen als Rebound-Phänomen vermehrtes Auftreten von REM-Phasen innerhalb der ersten drei Schlafstadien; ferner Anstieg der durchschnittlichen Frequenz der Wellen im Schlaf-EEG, größere Frequenzbreite und Zurücktreten langsamerer Wellen. Zum Aufwecken ist im benzodiazepininduzierten Schlaf

ein stärkerer Weckreiz erforderlich. Die Schlafstadien imponieren zum Teil als weniger tief, da die langsamen Frequenzen zurückgedrängt werden; dennoch besteht klinisch Tiefschlaf.

Insgesamt bleibt aber die Länge der Schlafstadien relativ stabil. In zeitlicher Korrelation mit den Veränderungen im Schlaf-EEG sollen die Benzodiazepine im zerebralen Eiweißstoffwechsel Wandlungen auslösen (Oswald, Lewis et al. 1973).

Ueda et al. (O.J.) verabreichten vier Probanden an drei Abenden jeweils 2 mg Estazolam, um dann die Schlaf-Elektroenzephalogramme aufzuzeichnen. Sie registrierten eine Verkürzung der Schlafstadien 1, 3 und 4 sowie eine Verlängerung des Schlafstadiums 2. Der Einfluß auf die Dauer und die Frequenz der REM-Phasen war gering. Bei drei Personen wurde nach der dritten Estazolamgabe eine Verlängerung des Intervalls zwischen Schlafeintritt und erster REM-Phase beobachtet.

Aus diesen Feststellungen wurde gefolgert, daß Estazolam den Schlaf in ähnlicher Weise wie andere Benzodiazepinderivate beeinflusse, den REM-Schlaf aber kaum beeinträchtige.

Nebenwirkungen und Schlafverhalten

Die Probanden wurden in der zweiten Woche der Estazolameinnahme und kurz nach Beendigung der Studie nach Nebenwirkungen und Schlafverhalten befragt. Weitgehend wurden die Dosierungs- und Nebenwirkungsskalen nach Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum (1977) bei der Beurteilung verwendet. Insgesamt traten nur geringe Nebenwirkungen auf, welche keine ernstlichen Behinderungen der Probanden hervorriefen. Ein Teil der Nebenwirkungen wird als Placeboeffekt zu deuten sein (Bourne 1972; Kuschinsky 1975; Lasagna 1954; Muños 1965; Schindel 1967).

Die Probanden, die über Obstipation, Diarrhoe, Schwitzen und Kopfdruck klagten, hatten schon vor der Einnahme von Estazolam ähnliche, jedoch weniger ausgeprägte Beschwerden. Wahrscheinlich handelt es sich also um eine Akzentuierung bereits früher vorhandener Beschwerden. Tachykardie (1 Fall) und geringgradige Hypertonie (1 Fall) bestanden bei den betroffenen Probanden ebenfalls schon vor der Einnahme des Hypnotikums. Toxische Verwirrheitszustände, Agitation und depressive Verstimmung wurden nicht beobachtet. Zwei Probanden gaben für einige Tage eine leichte Steigerung der motorischen Aktivität an, die mittags und nachmittags deutlich geworden sei; ein Zusammenhang zwischen diesem Symptom und der Medikamenteneinnahme ist als unwahrscheinlich anzusehen.

Über verminderte motorische Aktivität von morgens bis mittags berichteten zwei Probanden; ein Zusammenhang zwischen Einnahme von Estazolam und diesem Symptom muß als wahrscheinlich bezeichnet werden.

Ein Proband klagte über Schlaflosigkeit (Einschlafstörungen über wenige Tage); ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Verabreichung der Prüfsubstanz und den Einschlafstörungen wurde allenfalls als möglich betrachtet.

Neurologische Störungen wie Rigor, Tremor, dystonische Symptome, Akathisie oder Tasikinesie wurden ebensowenig gefunden wie Parästhesien. Drei Probanden gaben eine leichte morgendliche Mundtrockenheit an; eine Probandin klagte über Obstipation bei vorhandener Neigung zur Obstipation; ein Proband berichtete über eine Zunahme einer schon früher bestehenden chronischen Diarrhoe.

Ein Proband litt unter verstärktem Schwitzen, ein anderer unter Kopfdruck; ein Proband gab an, er sei wiederholt unsicher und schwindelig gewesen.

Dermatologische Symptome wurden von zwei Probanden genannt: von einer Probandin ein flüchtiges Gesichtserythrem, von einem Probanden ein juckendes Exanthem am Gesäß; diese Hautveränderungen konnten aber nicht vorgewiesen werden, da sie nur kurzfristig bestanden hätten.

Die Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungsliste für die 6 Probanden, die vom 1.3.1977 - 21.3.1977 jeden Abend 2 mg Estazolam einnahmen (modifiziert nach der Dosierungs- und Nebenwirkungsskala Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum, 1977).

5. Nebenwirkungsliste Verhalten		Intensität					Zusammenhang					gegr. Maßnahmen						
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6
Verhalten	Toxischer Verwirrheitszustand		x				x					x						
	Erregung/Agitation		x				x					x						
	Depressive Verstimmung		x				x					x						
	Gesteigerte motorische Aktivität 2 Fälle			x				x				x						
	Verminderte motorische Aktivität 2 Fälle			x						x		x						
	Schlaflosigkeit 1 Fall			x						x								
	Schlafigkeit/Somnolenz/Dösigkeit S. oben (Text)																	
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6
Neurologisch	Rigor (Versteifung)		x				x					x						
	Tremor (Zittern)		x				x					x						
	Dystonische Symptome		x				x					x						
	Akthesie (Unvermögen ruhig zu sitzen, unruhiges Umherlaufen, eigenartige Kribbelmotorik)		x				x					x						
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6
Vegetativ	Mundtrockenheit (morgens) 3 Fälle			x					x			x						
	Nasenatmung behindert		x				x					x						
	Verschwommenes Sehen		x				x					x						
	Obstipation (Verstopfung) 1 Fall			x					x			x						
	vermehrter Speichelfluß		x				x					x						
	Schwitzen 1 Fall			x					x			x						
	Übelkeit/Erbrechen		x				x					x						
	Diarrhoe (Durchfall) 1 Fall			x					x			x						
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6
Cardio-vascular	Hypotonie		x				x					x						
	Ohnmacht/Benommenheit/Schwindel 1 Fall			x					x			x						
	Tachykardie (100/min.) 1 Fall		x				x					x						
	Hypertonie (140/85) 1 Fall			x			x					x						
	abnormes EKG S. oben (Text)																	
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	5	6
Andere	dermatologische Symptome 2 Fälle			x					x			x						
	Gewichtszunahme		x				x					x						
	Gewichtsverlust		x				x					x						
	Anorexie (Appetitverlust)		x				x					x						
	Kopfschmerzen 1 Fall			x					x			x						
	Spätdyskinesie (s. B. Zungen Schl und Syndrom)		x				x					x						

Zur Interpretation der Nebenwirkungsliste

Abstufung der Intensität der Nebenwirkungen:

- 0 = Symptom nicht beurteilt.
- 1 = Symptom nicht aufgetreten, wurde aber beurteilt.
- 2 = leichte Nebenwirkung: lästig, nicht behindernd.
- 3 = mäßige Nebenwirkung: unangenehm, beeinträchtigend.
- 4 = schwere Nebenwirkung: Gefährdung der Gesundheit, Schädigung von Funktionen und Fähigkeiten.

Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrades, mit dem ein Zusammenhang zwischen aufgetretenem Symptom und Prüfmedikament besteht:

- 1 = unwahrscheinlich (kein Zusammenhang).
- 2 = möglicherweise (weniger als 10 % Wahrscheinlichkeit).
- 3 = wahrscheinlich (Wahrscheinlichkeit 50 % bis 90 %).
- 4 = sicher (mehr als 90 % Wahrscheinlichkeit).

Getroffene Maßnahmen:

- 0 = keine.

Da die übrigen Ziffern nicht angekreuzt wurden, kann auf deren Erklärung hier verzichtet werden.

Schlafverhalten

Zum Schlafverhalten unter Estazolam befragt, gaben fünf Probanden eine Schlafdauer von 7 1/2 bis 8 Stunden an, eine Zeit, die sie auch gewöhnlich zum Schlafen benötigten; ein Proband sagte, unter Estazolam habe er durchschnittlich 9 Stunden geschlafen, eine Stunde länger als sonst.

Drei Probanden hielten ihre Schlafdauer für ausreichend; ein Proband sagte, er sei an einigen Tagen nicht ausgeschlafen gewesen; ein Proband hätte gern jeden Tag länger geschlafen, als ihm möglich war; ein Proband schlief jede Nacht 8 Stunden, eine Stunde länger als gewöhnlich, glaubte aber dennoch, er habe zu wenig Schlaf bekommen.

Einschlafen: Vier Probanden sagten, sie seien nach Estazolameinnahme schneller als früher eingeschlafen; zwei Probanden gaben an, sie seien so rasch eingeschlafen wie sonst auch; daneben registrierte ein Proband an einigen Abenden eine Einschlafstörung.

Die abendliche Müdigkeit war bei einem Probanden schon vor der Einnahme des Hypnotikums größer als sonst; fünf Probanden bemerkten, daß 1 bis 2 Stunden nach Einnahme von Estazolam ein imperatives Schlafbedürfnis eingetreten sei; ein Proband fühlte während der Medikamenteneinnahme keine größere Müdigkeit als sonst.

Schlaf tiefe: alle sechs Probanden glaubten, nachts tiefer als früher geschlafen zu haben; keiner erinnerte sich, unter Estazolamwirkung nachts erwacht zu sein.

Träumen: vier Probanden konnten sich nach Estazolam-Schlaf morgens nicht an Träume erinnern; zwei Probanden, von denen einer schon lange ein "Traumbuch" führte, sagten, sie hätten geträumt wie vor Beginn der Estazolamstudie.

Aufwachen: ein Proband erwachte angeblich spontan wie sonst; zwei Probanden erwachten zeitweilig spontan und manchmal erst nach Klingeln des Weckers; drei Probanden erwachten nur dann pünktlich, wenn sie den Wecker schellen ließen.

Hangover: drei Probanden klagten bis zu einer Stunde nach dem Aufstehen über Benommenheit und Müdigkeit; zwei Probanden brauchten zwei Stunden nach Erwachen, um zu ihrem Rhythmus zu finden; ein Proband benötigte drei Stunden nach dem Aufwachen, um voll leistungsfähig zu werden. Zwei Probanden klagten in den ersten Tagen der Studie über eine ganztägige Müdigkeit.

Leistungsniveau: fünf Probanden hielten ihr Leistungsniveau morgens über drei bis vier Stunden für vermindert, besonders in den ersten Tagen der Medikamenteneinnahme; ein Proband hielt sein Leistungsvermögen unter Estazolamwirkung für unverändert; zwei Probanden glaubten, für

die Stunden am frühen Nachmittag eine Leistungssteigerung zu bemerken.

Alkoholtoleranz: zwei Probanden genossen tagsüber und abends Alkohol in geringen Mengen, ohne einen additiven Effekt zu registrieren; zwei Probanden tranken abends wenig Alkohol, der Summationseffekt nach Einnahme von Estazolam sei erheblich gewesen; ein Proband berichtete, er sei nach Genuß von Alkohol ein bis zwei Stunden nach der abendlichen Einnahme von Estazolam noch spazierengegangen und dabei beinahe "kollabiert".

Zwei Probanden sagten, sie hätten unter Estazolam-Medikation keinen Alkohol getrunken.

Über Schlafstörungen nach Absetzen der dreiwöchigen Estazolamgabe berichtete keiner der Probanden.

Wenn auch zunächst (Laubenthal 1964) vermutet wurde, daß die Benzodiazepine kaum Nebenwirkungen hervorriefen, so mußte man diesen Optimismus bald aufgeben, da eine Vielzahl unerwünschter Reaktionen bekannt wurde (Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1973; Greenblatt 1974; Hausbrandt 1976; Kümmerle 1973; Steinbrecher 1975). Dosisabhängig verstärken sich die Wirkungen der Benzodiazepine bis zur Somnolenz, Muskelschwäche, Ataxie, Dysarthrie, Koordinationsstörungen und Apathie.

Die therapeutische Sicherheit der Benzodiazepine (Borbély 1973; Greenblatt 1974; Hollister 1973; Matthew 1969) dokumentiert sich besonders bei Überdosierungen und Intoxikationen (Gilbert 1961; Hillyer 1965; Lingjaerde 1965; Moeschlin 1972; Smith 1961), welche weniger zu Komplikationen und letalem Ausgang führen (Greenblatt 1974) wie solche durch andere Schlafmittel.

Unangenehme psychische Effekte durch Benzodiazepine werden häufig bei geriatrischen Patienten gefunden (Löffler-Schnebli 1961; Taylor 1973). Aber auch bei jüngeren Patienten wurden paradoxe Wirkungen wie Agitiertheit und Hyperkinesen (Hirsch 1961), Korsakow-Psychosen (Hallberg 1964), Alpträume (Girwood 1973;

Taylor 1973), Durchgangssyndrome mit epileptischen Anfällen (Barten 1965; Essig 1964; Hillyer 1965) bei chronischem Abusus, Delirien (Darcy 1972) und andere psychische Alterationen beschrieben (Greenblatt 1974).

Zu den allergischen Reaktionen sind Urtikaria, makulo-papulöse Exantheme (Bernstein 1957; Greenblatt 1974; Ridley 1971), generalisierte Hauterkrankungen (Grupper 1968) und die bereits oben erwähnten hämatologischen Störungen (Best 1963; Bitnum 1969; Coppermann 1967; Haerten 1975; Kaelbling 1960; Litvak 1971) zu zählen.

Ferner werden Sexualstörungen (Hughes 1964), Enuresis nocturna (Ditman 1964), Thrombophlebitis nach parenteraler Gabe von Benzodiazepinen (Jusko 1973; Langdon 1973; Wehlage 1973) und anderes mehr (Greenblatt 1974) bekannt.

Lebertoxizität, teratogenetische Effekte und Interferenzen mit anderen Medikamenten sind weniger zu befürchten (Greenblatt 1974; Koch-Weser 1971); eine additive Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung von weiteren psychotropen Substanzen oder bei Genuß von Alkohol (Kielholz 1969; Marino 1973; Milner 1970) ist zu berücksichtigen.

Die Entstehung von Gewöhnung und Sucht stellt bei den Benzodiazepinen ein wachsendes Problem dar (Borbély 1973; Hallberg 1964; Hollister 1961; Lingjaerde 1965; Steinbrecher 1975; Swanson 1973); eine Toleranzentwicklung wird bis zu einem gewissen Grade angenommen (Kales 1973); Entzugerscheinungen nach chronischer Zufuhr von Benzodiazepinen sind bekannt (Barten 1965; Darcy 1972; Essig 1964; Hallberg 1964; Hillyer 1965; Oswald 1965).

Vielerlei Methoden wurden verwendet (Harrer 1965; Johns 1971; Levin 1975; Saletu 1976 a), um die neurophysiologischen und neurochemischen Prozesse zu erforschen, die den Schlaf begleiten oder beeinflussen (Baust 1967, 1975; Chen 1975; Drucker-Colin 1975; Hartmann 1973 a und b, 1975; Jouvett 1969; Kleitman 1973; Koella 1973; Lewis 1975; Mancina 1975; Mancina, Mariotti et al. 1975; Monnier 1975; Moruzzi 1972; Oswald, Dunleavy et al. 1973; Oswald, Adam et al. 1975; Radil 1975; Schoenenberger 1975; Valatx 1975). Über den Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine und über Veränderungen von EEG und Schlafstadien unter der Wirkung von Benzodiazepinen wurde bereits oben berichtet. Ein bei Schlafstörungen (Finke 1970) eingesetztes Schlafmittel sollte nachweisbar größere

Wirksamkeit als ein Placebo (Muñoz 1965) entfalten, aber möglichst die folgenden Eigenschaften aufweisen (Pieri 1965): es sollte natürlichen Schlaf (insbesondere ohne Beeinträchtigung der REM-Phasen und des Schlafstadium 4) induzieren, keinen Hangover zur Folge haben, oral verabreichbar sein, nicht kumulieren, weder Gewöhnung noch Sucht hervorrufen und eine so große therapeutische Breite besitzen, daß bei Überdosierungen und Intoxikationen das Leben nicht gefährdet wird (Johns 1975; Johns u. Masterton 1974; Leickert 1977).

Die Benzodiazepine verkürzen die Einschlafphase und verlängern den gesamten Nachtschlaf; das nächtliche Erwachen wird verringert (Borenstein 1974; Dement, Zarkone et al. 1973; Di Perri 1975; Gastaut 1967; Harrer 1965; Hartmann 1968; Kales u. Kales 1970; Kales u. Scharf 1973).

Zwischen Weckreiz und wiederhergestellter völliger Vigilanz liegt eine längere Latenzzeit als sonst (Harrer 1965), ein Phänomen, das gleichzeitig auf eine herabgesetzte nächtliche Störbarkeit hinweist. Die Spontanmotorik und der Muskeltonus sind im Schlaf geringer (Haider u. Oswald 1971; Hoffmeister 1972; Oswald u. Lewis 1973; Randall 1965); eine weniger lebhaft nächtliche Spontanmotorik wird als ungünstig

für den Schlaf angesehen (Othmer 1966, 1967).

Bei einigen Benzodiazepinen wird in der 2. Woche der Medikation eine Toleranzzunahme und damit geringere hypnagoge Wirkung beobachtet (Kales 1973). Nach Absetzen von Benzodiazepinen kann eine Fortdauer der günstigen Wirkung auf den Nachtschlaf zu beobachten sein, wenn eine langsame Abklingquote des Medikamentes vorliegt (Kales 1970).

Andererseits werden nach Absetzen auch Entzugsserscheinungen (s. o.) und Rebound-Phänomene zu erwarten sein; denn der durch die Benzodiazepine unterdrückte REM-Schlaf zeigt nun eine Zunahme von Dauer und Frequenz (Cirignotta 1975; Oswald 1965; Oswald u. Lewis 1973).

Ein Hangover-Effekt ist bei den meisten Benzodiazepinen bekannt (Johns 1975; Malpas 1970; Walters 1971).

Eine REM-Verarmung des Schlafes soll bei akuten Erkrankungen wie Herzinfarkt und Ulcus duodeni manchmal gute therapeutische Wirkungen zeitigen (Kales 1970).

Wegen ihrer relativ geringen Akkumulation gelten Nitrazepam und Flurazepam als besonders geeignete Hypnotika unter den Benzodiazepinen (Greenblatt 1974).

Die Benzodiazepine sollen die Erregbarkeit des limbischen Systems inhibieren, auf diese Weise eine Reduktion der Vigilanz verursachen und dann letztlich Schlaf erzeugen, ohne daß die Schwelle für eine Weckreaktion

im mesenzephal-retikulären System (Formatio reticularis) stark verändert werde; im Cortex soll nach Gabe von Benzodiazepinen eine erhöhte Synchronisation festzustellen sein; eine Reduktion des Serotoninumsatzes soll eine Hemmung der Bahnen zur Folge haben, welche die Vigilanz erhöhen; durch die Benzodiazepine soll auch der Umsatz der cerebralen Proteine beeinflusst werden (Guerrero-Figueroa 1973; Greenblatt 1974; Johns 1975; Marjerrison 1974; Oswald u. Lewis 1973; Randall 1965).

Die klinischen Prüfungen von Estazolam als Schlafmittel und präoperatives Sedativum durch japanische Autoren ergaben (Harada o.J.; Kimura 1973; Kimura o.J.; Moriguchi o.J.; Sakai o.J.; Taneta o.J.; Tanimukai o.J.; Tohru o.J.), daß die optimale Dosierung bei 2 mg liegt.

Estazolam wurde bei ca. 1600 Personen (Gesunden und Patienten mit Neurosen, Depressionen, Schizophrenien sowie verschiedenen Schlafstörungen) erprobt; es wurde für eine Dauer von Tagen bis zu 63 Wochen eingesetzt. Die Wirksamkeit von Estazolam im Vergleich zu Nitrazepam wurde mit Größen von 1 zu 2,5 angegeben; Estazolam ist also in niedrigerer Dosierung wirksamer als

die meisten Benzodiazepinderivate.

Als dosisabhängig erwiesen sich die subjektive Einschätzung der Schlafqualität und die Schlaflänge; dosisunabhängig dagegen waren die Wirkung des Mittels auf Einschlafdauer und nächtliches Aufwachen.

Eine Toleranzentwicklung wurde innerhalb einer Prüfzeit von vier Wochen nicht bemerkt.

Eine Hangover-Effekt wurde bei ca. 50 % der Fälle registriert: angeblich weitgehend unabhängig von der verabreichten Dosis und vom Lebensalter der Patienten.

Als weitere Nebenwirkungen wurden beschrieben: Unsicherheit und Benommenheit, Schweregefühl im Kopf und Müdigkeit, Gangstörungen und Schwindelgefühl.

Die laborchemischen Befunde wurden nicht beeinflusst.

Am besten war das Medikament bei seelisch ausgelösten Schlafstörungen wirksam, weniger Effekt hatte es bei Patienten, die an Psychosen und Schlafstörungen litten; der geringste Nutzen war bei schizophrenen Patienten mit Schlafstörungen zu verzeichnen.

Die schlafinduzierende Wirkung setzte 2 bis 3 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis ein.

Bei längerer Verabreichung höherer Dosen und folgendem plötzlichen Absetzen des Pharmakon kam es zu Abstinenzerscheinungen, wie sie bei Benzodiazepinen bekannt sind. Die 17-Ketosteroide (als Parameter für einen

anxiolytischen Effekt) waren nach Gabe von Estazolam präoperativ deutlich niedriger als nach alleiniger Zufuhr eines Placebo.

Eigene pharmakokinetische Daten und Diskussion bisher bekannter Analysemethoden

In dem obigen Abschnitt über pharmakokinetische Estazolamstudien am Menschen wurde darauf hingewiesen, daß nach den Untersuchungen japanischer Autoren (Seki 1973; Shima o.J.) eine Akkumulation von Estazolam auch bei einer Langzeittherapie nicht zu befürchten sei. Die Hypothese wurde aus den oben angeführten Gründen bezweifelt (Breimer 1977; Hailey 1974). Aus den Daten, die zur Verfügung standen (s. o. unter Pharmakokinetik) schlossen wir, zum Teil im Widerspruch zu den Angaben japanischer Autoren (Seki 1973; Shima o.J.), daß die Halbwertszeit von Estazolam nicht bei 24 Stunden sondern eher bei 48 Stunden oder mehr liege, daß bei längerfristiger täglicher Verabreichung von Estazolam eine Akkumulation im Körper einträte

und daß ein Steady State bei fortlaufender Verabreichung von 2 mg Estazolam pro Tag erst nach Wochen zu erwarten sei.

Diese drei Arbeitshypothesen sollten durch pharmakokinetische Untersuchungen mit Hilfe von hochdruckflüssigkeitschromatographischen Verfahren belegt werden. Serumproben von Estazolam wurden am 3., 7., 15. und 21. Tag der Estazolameinnahme und eine Woche nach Beendigung der Estazolameinnahme, am 28. Tag, gemessen.

In Japan (Seki 1973; Shima o.J.) wurde die Bestimmung von Estazolam folgendermaßen durchgeführt:

1 ml Plasma werden mit 5 ml 20 %iger Salzsäure 70 Minuten unter Rückfluß bei 150 °C gekocht, die Reaktionsmischung wird mit 10 ml und 5 ml Benzol gewaschen, die Benzolphasen werden verworfen, die zurückbleibende wässrige Lösung wird auf pH 9 eingestellt und 2 mal mit jeweils 10 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolextrakte der alkalischen Lösung werden auf eine Kieselgelsäule gegeben, die Säule mit weiteren 10 ml Benzol nachgewaschen und die Pharmaka mit 10 ml Methanol eluiert. Das Lösungsmittel wird im

Vakuum abgedampft und der Rückstand in wenig Toluol-iso-Amylalkohol aufgenommen.

Ein Teil der Lösung wird nun im Gaschromatographen analysiert, und zwar mit Elektroneneinfangdetektor.

In der Originalvorschrift gibt es einen Anhang:

"Die Eichkurven werden besser auf die folgende Weise hergestellt:

1 ml Portion lyophilisierten und rekonstituierten Humanplasmas werden auf die gleiche Weise wie vorher beschrieben, einschließlich der Säulenchromatographie, behandelt und die entsprechenden Mengen von Estazolam nach der Chromatographie zu jedem Eluat zugegeben."

Diese Methode hat einige Nachteile:

- 1.) Es wird ohne internen Standard gearbeitet, d. h. jeder Fehler in der Probenvorbereitung wird voll auf das Endergebnis durchschlagen.
- 2.) Die Eichkurve wird nicht unter den gleichen Bedingungen erstellt, wie die Probe nachher analysiert wird, da die Eichsubstanzen offensichtlich so empfindlich sind, daß sie das Kochen mit Salzsäure und die Chromatographie nicht unverändert überstehen.

3.) Es ist keine Regressionsgleichung oder Kalibrierungskurve zu finden, aus der man die Wiederfindung bei kleinen Mengen Estazolam beurteilen könnte.

4.) Gaschromatographische Methoden sind bei Substanzen dieses Molekulargewichtes und dieser komplizierten, relativ polaren Struktur problematisch, da sich die Substanz bei den angewandten Temperaturen (Einspritzblock und Detektor 300 °C, Säulentemperatur 265 °C) bereits zersetzen kann.

5.) Elektroneneinfangdetektoren sind als solche in ihrem quantitativen Verhalten problematische Detektoren, d. h. ihre Linearität sollte in jedem Fall demonstriert werden.

Wir haben daher ein anderes Verfahren gesucht und entwickelt, bei dem die Substanz nicht verdampft werden muß, trotzdem aber chromatographisch getrennt und dann fotometrisch detektiert wird. Bei unserem Verfahren wird das Serum mit 100 µl 10 normaler Natronlauge und

1 ml einer Lösung von 2,88 µg Carbamazepin als internen Standard sowie 18 ml Wasser versetzt, diese Lösung auf spezielle Extraktionssäulen (Extrelut, Merck, Darmstadt) gegeben und nach 15 Minuten Wartezeit mit 40 ml einer Lösung von 10 % Isopropanol in Dichlormethan eluiert. Der erhaltene Extrakt wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, mit Dichlormethan/ Isopropanol in Schliffreagenzgläsern überspült, die wiederum zur Trockene eingedampft werden, sodann mit 100 µl der mobilen Phase aufgefüllt und im Flüssigkeitschromatographen analysiert.

Gerätetechnische Daten:

Gerät Siemens S 100 (Siemens, Karlsruhe) mit Photometer PM 2 D (Zeiss, Oberkochen), Wellenlänge 246 nm. Säule: 10 cm lang, 3 mm Innendurchmesser, gefüllt mit Merkosorb SI 100, 3 - 5 µ.

Fließmittel: 25 ml n-Propanol, 600 ml Dichlormethan, 1 ml Morpholin und 2 ml Wasser werden im 2 l-Meßkolben mit Hexan auf 2 l aufgefüllt, die Mischung 3 Stunden oder länger bei Raumtemperatur auf dem Magnetrührer gerührt, durch ein Faltenfilter filtriert und direkt verwendet.

Zuverlässigkeitskriterien: Aus der Abb. 3 läßt sich entnehmen, daß die Kalibrierungskurve linear ist und in etwa durch den Nullpunkt des Koordinatensystems geht.

Insbesondere bestanden keine Unterschiede zwischen Werten, die aus Aufstockversuchen mit Serum und solchen aus Aufstockversuchen aus rein wässriger Lösung erhalten worden waren. Retentionszeiten und Responsefaktoren ließen sich befriedigend reproduzieren.

Tabelle 4:

Serumspiegel an Estazolam in ng/ml:

Versuchstag:	3	7	15	21	28
--------------	---	---	----	----	----

Proband:

Nr. 1	62	137	219	110	12
Nr. 2	47	95	94	352	38
Nr. 3	37	61	143	88	7
Nr. 4	120	227	-	205	38
Nr. 5	86	102	75	188	34
Nr. 6	39	28	167	243	5

Mittel	65	108	140	198	22
--------	----	-----	-----	-----	----



Abbildung 2: Serumspiegel von Estazolam bei 6 Probanden
während 3 - wöchiger Einnahme von 2 mg/die.

Eichung von Estazolam mit Extraktion (Extrelut)

$$y = 1,07 x - 4,1$$

$r = 0,95$

$\lambda = 246 \text{ nm}$

Werte bis 23.5.77

Fließmittel:

1,25 % n-Propanol

30% CH_2Cl_2

0,05% Morpholin

0,1% Wasser

n-Hexan ad 100%

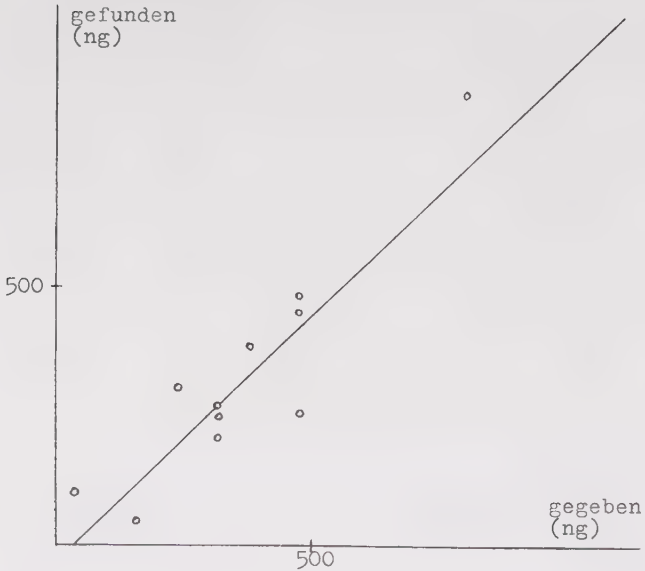


Abbildung 3 : Kalibrierungskurve von Estazolam.

Aufmerksamkeits-Belastungstest d2:

Zur Objektivierung (Flügel 1966) evtl. länger beeinträchtigtiger Vigilanz während des Tages (Hangover) wurde als Konzentrationsleistungstest der Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 nach Brickenkamp (Brickenkamp 1962; Heinrich 1973) am Ende der zweiten Woche der Studie, Ende der dritten Woche der Studie sowie nochmals vier Wochen nach Beendigung der Studie durchgeführt. Eine andere Gruppe von sechs Personen, die eine sehr ähnliche Zusammensetzung hatte, unterzog sich dem Test unter vergleichbaren Testbedingungen; die Mitglieder der letzteren Gruppe nahmen keine Medikamente ein.

Der Gesamtestwert (GZ-F) der Probanden, welche Estazolam nahmen, war am Ende der dritten Woche um 41 % besser als am Ende der zweiten Woche der Studie; es war also eine über Erwarten hohe Leistungssteigerung erzielt worden. Die Leistungssteigerung vom zweiten Test zum dritten Test (vier Wochen nach Beendigung der Estazolameinnahme) lag noch bei 14 %; diese weitere Verbesserung könnte als zusätzlicher Trainingseffekt interpretiert werden. Beim dritten Test hatte in dieser Gruppe die Leistungssteigerung gegenüber dem ersten Test um 60 % zugenommen. Die Ermüdbarkeit der Probanden

(gemessen an der Fehlerverteilung) war beim ersten Test am größten, beim zweiten Test geringer, um endlich beim dritten Test erheblich abzusinken, jedoch müssen betreffs dieser Verschiebungen gleichfalls trainingsbedingte Verbesserungen erwogen werden.

Die Probanden der Vergleichsgruppe zeigten in ihrem ersten Test Leistungen, die so hoch lagen wie jene, die die Probanden der Estazolam-Studie erst bei ihrem zweiten Test erbrachten. In dieser Gruppe wurde vom ersten zum zweiten Test eine Leistungssteigerung von 39 % und vom ersten Test bis zum dritten Test eine Leistungssteigerung von 54 % erzielt (wiederum gemessen am Gesamttestwert), während vom zweiten Test zum dritten Test in dieser Gruppe nur noch eine Leistungssteigerung von 11 % erbracht wurde.

In der Kontrollgruppe war die Ermüdbarkeit der Probanden (wiederum gemessen an der Fehlerverteilung) etwa bei allen drei Testen gleich hoch.

Im ersten Test erzielte die Kontrollgruppe eine Leistung, welche um 37 % höher lag als die der Estazolam-Gruppe; im zweiten Test war die Kontrollgruppe nur noch um 35 % und im letzten Test nur noch um 31 % erfolgreicher als die Estazolam-Gruppe (siehe die Abbildungen 4 und 5).

Bei den Probanden der Estazolam-Studie lässt sich offensichtlich eine lineare Beziehung zwischen dem Leistungsanstieg im Test d2 (am Ende der 2. und 3. Woche der Studie) und der Höhe des Serumspiegels an Estazolam am 15. Tag feststellen (siehe Abbildung 6).

Test d2 (Aufmerksamkeitsbelastungstest):

Die Gruppe A absolvierte den Test am Ende der 2. und 3. Woche unter Estazolamgabe und 4 Wochen nach Beendigung der Estazolameinnahme. Die Kontrollgruppe B, ebenfalls 6 Personen, wies eine ähnliche Struktur wie die Gruppe A auf.

Durchschnittsergebnisse für die beiden Gruppen in

Tabelle 5:

<u>Gruppe A</u>	<u>GZ</u>	<u>GZ-F</u>	<u>F3-F1</u>
Test Nr. 1	401	253	10
Test Nr. 2	468	357	7
Test Nr. 3	500	406	5
<u>Gruppe B</u>			
Test Nr. 1	464	347	6
Test Nr. 2	555	482	8
Test Nr. 3	590	534	6

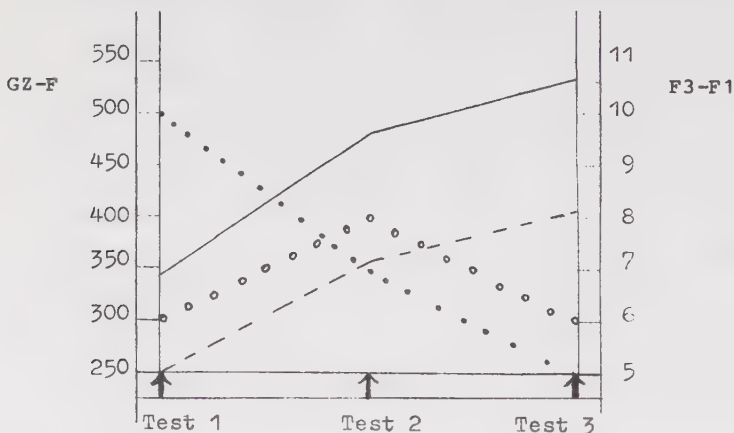


Abbildung 4:

Gesamttestwert (GZ-F) für Gruppe A: _____
 " " " " B: -----
 Fehlerverteilung (F3-F1) für Gruppe A:
 " " " " B: oooooooooo

Test d 2 (Aufmerksamkeitsbelastungstest):

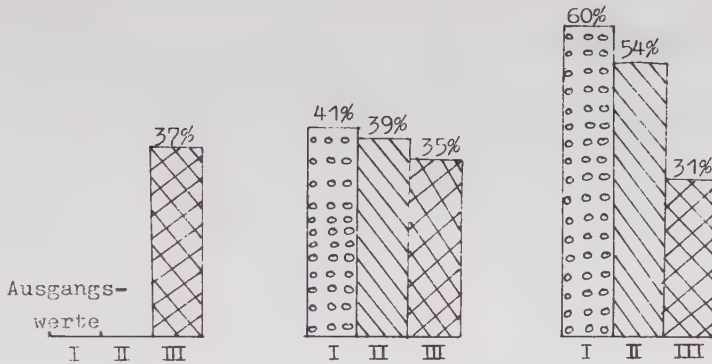


Abbildung 5:

I: prozentuale Verbesserungen des Gesamttestwertes (GZ-F) in der Gruppe A (= Estazolamgruppe) bezogen auf den Wert in Test Nr. 1.

(Vom Test Nr. 2 zum Test Nr. 3 wurde in der Gruppe A eine prozentuale Verbesserung von 14 % erreicht).

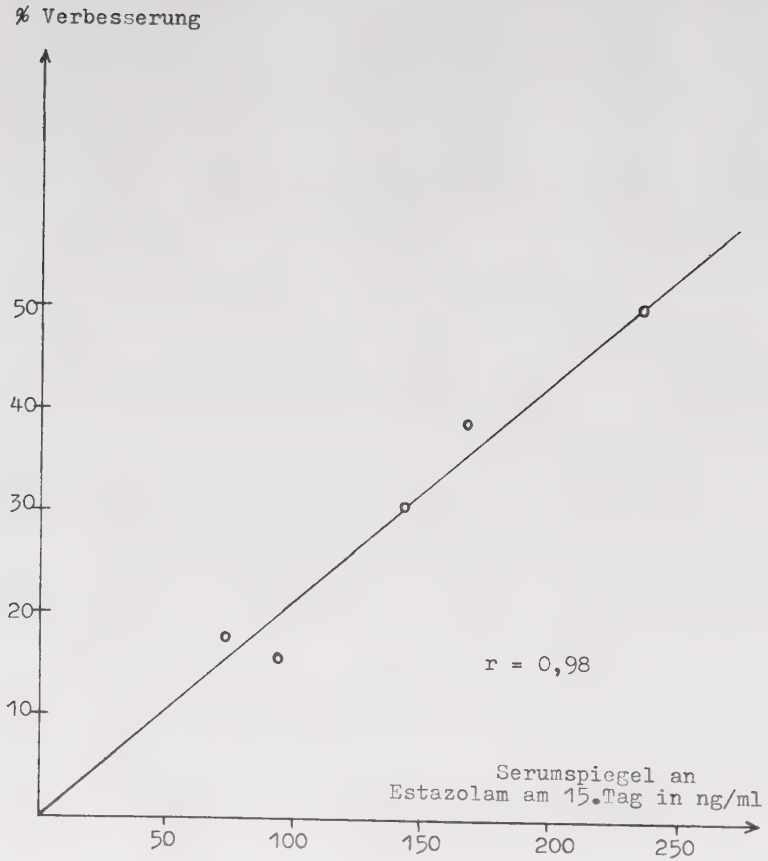
II: prozentuale Verbesserungen des Gesamttestwertes (GZ-F) in der Gruppe B (= Kontrollgruppe) bezogen auf den Wert in Test Nr. 1.

(Vom Test Nr. 2 zum Test Nr. 3 wurde in der Gruppe B eine prozentuale Verbesserung von 11 % erreicht).

III: gibt an, um wieviel Prozent der Gesamttestwert für die Gruppe B höher liegt als für die Gruppe A (für Test Nr. 1 bis Test Nr. 3).

Abbildung 6:

Beziehungen zwischen Test d2 und Estazolamspiegel.



Leistungsverbesserung zwischen Test Nr. 1 und Test Nr. 2
im Vergleich zum Serumspiegel von Estazolam am 15. Tag.

Weitere Erläuterungen zu Abbildung 6:

d2 Nr. 1: GZ-F am Ende der 2. Woche der Estazolamstudie.

d2 Nr. 2: GZ-F am Ende der 3. Woche.

% : prozentuale Leistungssteigerung zwischen
d2 Nr. 1 und d2 Nr. 2.

ng/ml : Serumspiegel in ng/ml an Estazolam am 15. Tag
der Studie.

Tabelle 6:

Proband:	d2 Nr. 1	d2 Nr. 2	%	ng/ml
Nr. 1	178	347	49	219
Nr. 2	282	345	15	94
Nr. 3	192	265	28	143
Nr. 4	171	243	30	-
Nr. 5	412	494	17	75
Nr. 6	282	445	37	167

Zusammenfassung:

Während einer dreiwöchigen Verabreichung von 2 mg Estazolam pro Tag änderten sich Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpergewicht der sechs freiwilligen Probanden nicht.

Nennenswerte Abweichungen der laborchemischen Werte ließen sich nicht erkennen; ein diskreter passagerer Abfall von Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl, am 9. und 10. Tag der Prüfung festgestellt, könnte auf eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr zurückgehen; die Probanden berichteten allerdings zu dieser Zeit nicht über ein vermehrtes Durstgefühl.

Nachweislich medikamenteninduzierte Störungen entwickelten sich im Elektrokardiogramm unter Estazolamzufuhr nicht; daß sich in einer Kurve paradoxerweise verstärkte Zeichen vegetativer Erregbarkeit zeigten, sei an dieser Stelle wiederholt.

Die Elektroenzephalogramme wiesen unter Estazolamwirkung folgende Veränderungen auf: geringfügiger Amplitudenabfall bei deutlichem Frequenzanstieg, Betaaktivität wurde insbesondere frontopräzentral regi-

striert; in einigen Fällen Rückgang von dysrhythmischen Abläufen, die vor Beginn der Studie nachweisbar waren; in der dritten Woche der Prüfung gewisse Restitution der Alpha-Tätigkeit und gleichzeitiges Wiedererscheinen von dysrhythmischen Elementen in einigen Fällen.

Daß einige Probanden bei Ableitung von Elektroenzephalogrammen verzögert einschliefen, war am ehesten situativ bedingt; denn ein Schlaflabor konnte nicht benutzt werden, die Probanden konnten sich auch keinem Schlaftraining unterziehen.

Wenn das Schlafstadium B einmal erreicht war, wurden die folgenden Schlafstadien überdurchschnittlich rasch durchschritten. Fünf Probanden zeigten REM-Phasen, welche zum Teil wiederholt auftraten; die REM-Phasen waren gegenüber der Norm verkürzt. Auch in tieferen Schlafstadien zeigten sich im Elektroenzephalogramm noch schnellere Wellen (Betaaktivität), welche die langsameren Deltafrequenzen überlagerten; bis in tiefe Schlafstadien waren vermehrt Formvarianten zu sehen, die langsamen Schlafspindeln ähnelten; zu Beginn der Ableitungen wurde wie in den übrigen Kurven vermehrte Betawelleneinlagerung gefunden.

Ob im Schlaf-Elektroenzephalogramm nach Estazolamgabe REM-Frequenz und REM-Dauer modifiziert werden, ob die Schlafstadien 3 und 4 eine Änderung erfahren und ob nach Absetzen von Estazolam ein Rebound-Phänomen für den REM-Schlaf auftritt: diese Fragen können nur nach längerfristigen Untersuchungen unter optimalen Bedingungen beantwortet werden.

Die angeführten Nebenwirkungen erforderten in keinem Fall ein Absetzen des Medikamentes oder ein therapeutisches Eingreifen. Über die folgenden, geringfügigen Beschwerden wurde geklagt: Kopfdruck, Schwindelgefühl, vermehrtes Schwitzen, Obstipation, Diarrhoe und Mundtrockenheit; bei einer Probandin lag eine mäßige Tachykardie vor. Diese Symptome, die vorwiegend den autonomen vegetativ gesteuerten Funktionsbereich betrafen, hatten bei den Probanden zum Teil schon früher vorgelegen, und zeigten unter der Einwirkung von Estazolam allenfalls eine Akzentuierung. Gewisse Beschwerden wie Kopfdruck und Schwindelgefühl, Mundtrockenheit und Obstipation könnten zwar als Nebenwirkung angesehen werden, lassen sich aber nicht eindeutig von Placeboeffekten trennen. In zwei Fällen entwickelten sich fragliche allergische Erscheinungen in Form eines Gesichtserythems und eines juckenden und vielleicht urtikariellen Exanthems;

beide Störungen konnten aber aufgrund ihres nur flüchtigen Auftretens von den Probanden nicht vorgewiesen werden.

Einige Probanden bemerkten eine Zunahme der Müdigkeit, wenn sie zusätzlich noch Alkohol tranken; dieser additive Effekt verstärkte sich wohl in einem Fall bis zu einer subjektiv empfundenen motorischen Unsicherheit.

Die Eigenbeobachtungen der Probanden sprachen dafür, daß Estazolam den Schlafeintritt beschleunigt, den Schlaf vertieft, vielleicht die Traumphasen zurückdrängt, nächtliches Aufwachen weitgehend verhindert, möglicherweise die nächtliche Spontanmotorik einschränkt und die Gesamtschlafdauer verlängert, sofern ein Weckreiz ausbleibt.

Wenige Stunden nach der abendlichen Einnahme von Estazolam spürten die Probanden oft ein imperatives Schlafbedürfnis.

Ein Hangover-Effekt mit morgendlicher Müdigkeit, Schweregefühl im Kopf, Benommenheit sowie verminderter Attenz und Leistungsfähigkeit wurde von der Mehrzahl der Probanden zu Tagesbeginn in rückläufiger Ausprägung über ein bis vier Stunden wahrgenommen.

Die oben angegebenen Serumspiegel von Estazolam lassen deutlich erkennen, daß bei längerer täglicher Einnahme der Substanz eine Akkumulierung stattfindet. Sogar eine Woche nach Beendigung der Estazolamgabe ließ sich im Serum noch Estazolam nachweisen.

Die gewonnenen Daten lassen bei der geringen Anzahl der Probanden nicht erkennen, ob in der dritten Woche bereits ein Steady State erreicht wird, d. h. ob genau soviel Estazolam ausgeschieden wird wie zugeführt wird.

Bei der statistischen Prüfung der Serumspiegelwerte ergab sich vom 3. Tag zum 7. Tag der Estazolameinnahme ein hochsignifikanter Unterschied der Höhe der Serumspiegel; eine solche Differenz war in der Folge nicht mehr zu ersehen, während die Betrachtung der Messpunkte an eine weitergehende Akkumulierung bei Zunahme der interindividuellen Streuung denken läßt.

Der intelligenzunabhängige Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 nach Brickenkamp, ein Durchstreichtest zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeitsanspannung und der Konzentrationsfähigkeit unter Zeitdruck, zeigte im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, daß unter

Estazolamapplikation die anfänglichen Testergebnisse schlechter und die Ermüdbarkeit größer waren als bei den Kontrollpersonen und daß ein Leistungsmaximum unter Estazolameinwirkung erst später erreicht wurde als in der Vergleichsgruppe.

Bei den Probanden der Estazolamstudie läßt sich offensichtlich eine lineare Beziehung zwischen dem Leistungsanstieg im Test d2 (am Ende der 2. und 3. Woche der Studie) und der Höhe des Serumspiegels an Estazolam am 15. Tag feststellen.

Diese Interdependenz soll folgendermaßen interpretiert werden: wenn am 15. Tag der Testreihe der Serumspiegel zum Beispiel besonders hoch war und bis zum Ende der 3. Woche nicht mehr sonderlich anstieg oder sogar abfiel, konnte ein Trainingseffekt im Test d2 besonders zum Tragen kommen, abgesehen von Faktoren wie zunehmende Gewöhnung an das Pharmakon und diskrete Änderung der Vigilanz.

Alle in dieser Zusammenfassung beschriebenen, durch Estazolam verursachten Veränderungen, Störungen und Nebenwirkungen sind mehr oder minder, wie oben in den Literaturhinweisen belegt werden sollte, bei fast allen Benzodiazepinderivaten bekannt (Greenblatt 1974).

Von einem "idealen Schlafmittel" (Johns 1974; Pieri 1965) kann verlangt werden: orale Verabreichbarkeit, Erzeugung von natürlichem Schlaf, fehlende Akkumulation, keine Verursachung eines Hangover, keine Gewöhnung, keine Entwicklung körperlicher oder psychischer Abhängigkeit und eine große therapeutische Breite, so daß Überdosierungen oder höhergradige Intoxikationen keine gesundheitliche oder gar lebensbedrohliche Gefährdung bedeuten.

Die Benzodiazepine erfüllen nur einen Teil dieser Forderungen, können aber dennoch als eine Stoffgruppe gelten, die besonders geeignete Schlafmittel bietet, zu denen auch Estazolam gerechnet werden kann.

Wesentliche Vorteile oder Nachteile gegenüber vergleichbaren Benzodiazepinderivaten wie Nitrazepam oder Flurazepam dürfen aber für Estazolam nicht angenommen werden.

Literaturverzeichnis

- 1) Aserinsky, E., N. Kleitman:
Regularly occurring periods of eye motility and
concomitant phenomena during sleep.
Science 118, (1953) 273 - 274.
- 2) Barrett, J.S., E.B. Hey:
Ventricular arrhythmias associated with the use
of diazepam for cardioversion.
JAMA 214 (1970), 1323 - 1324.
- 3) Barten, H.:
Toxic psychosis with transient dysmnestic syndrome
following withdrawal from Valium.
Amer.J.Psychiat. 121 (1965), 1210.
- 4) Baust, W.:
Physiologie und Pathophysiologie des Schlafes und
physiologische Korrelate des Traumes.
In: Bürger-Prinz, H., P.A. Fischer (Hrsg.): Schlaf,
Schlafverhalten, Schlafstörungen.
Enke, Stuttgart 1967.
- 5) Baust, W.:
Autonomic functions during sleep.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 24-29.
Karger, Basel - New York 1975.
- 6) Bein, H.J.:
Pharmakologische Differenzierung von Muskel-
Relaxantien.
In: Birkmayer, W. (Hrsg.): Aspekte der Muskelspastik.
Huber, Bern - Stuttgart - Wien 1972.
- 7) Benkert, O., H. Hippus:
Psychiatrische Pharmakotherapie.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1974.
- 8) Bente, D., J. Penning:
Quantitative Analyse der schlafinduzierenden Wirkung
von Psychopharmaka.
In: Jovanović, U.J. (Hrsg.): The nature of sleep,
pp 72 - 75.
Fischer, Stuttgart 1973.

- 9) Benzodiazepines: use, overuse, misuse, abuse?
Lancet 1 (1973) 1101 - 1102.
- 10) Bergener, M., H.D.Escher, K.J.Linden:
Die Bedeutung standardisierter Beurteilungsskalen
in der psychiatrischen Diagnostik - dargestellt am
Beispiel eines Therapieversuchs mit Desmethyl-Loxapin.
Pharmakopsychiat. 8 (1975) 69 - 81.
- 11) Bergener, M., K.J.Linden:
Mehrdimensionale Symptomerfassung in der Psycho-
pharmakologie.
Nervenarzt 44 (1973) 636 - 640.
- 12) Berger, F.M.:
The tranquilizer decade.
J. Neuropsychiat. 5 (1964) 403 - 410.
- 13) Berger, F.M.:
Anxiety and the discovery of the tranquilizers.
In: Ayd, F.J.B.Blackwell (Hrsg.): Discoveries in
Biological Psychiatry. pp 115 - 129.
Lippincott, Philadelphia-Toronto 1970.
- 14) Bernstein, C., S.D.Klotz:
Allergenicity of tranquilizing drugs.
J.Amer.med.Ass. 163 (1957) 930.
- 15) Best, W.R.:
Drug - associated blood dyscrasias.
J.Amer.med.Ass. 185 (1963) 286.
- 16) Bitnum, S.:
Possible effect of chlordiazepoxide on the fetus.
Canad.med.Ass.J. 100 (1969) 351.
- 17) Borbély, A.A.:
Die Beeinflussung des Schlafes durch Schlafmittel.
Schweiz.med.Wschr. 103 (1973) 1585 - 1591.
- 18) Borenstein, P., P.Cujo:
Influence of barbiturates and benzodiazepines on the
sleep EEG.
In: Itil, T.M. (Hrsg.): Psychotropic drugs and the human
EEG.Mod.Probl.Pharmacopsychiat., vol. 8, pp 182 - 192.
Karger, Basel - New York 1974.
- 19) Boston Collaborative Drug Surveillance Program:
Clinical depression of the central nervous system due
to diazepam and chlordiazepoxide in relation to
cigarette smoking and age.
New Engl.J.Med. 288 (1973) 277 - 280.

- 20) Bourne, H.R.:
Das Placebo - eine ungenügend verstandene und vernachlässigte therapeutische Maßnahme.
Internist 13 (1972) 345 - 350.
- 21) Bozza - Marrubini, M., A. Selenati:
Clinical use of diazepam in intensive therapy:
Indications and results.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 565 - 569.
Raven Press, New York 1973.
- 22) Bräutigam, W.:
Reaktionen, Neurosen, Psychopathien.
3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1972.
- 23) Bräutigam, W., P. Christian:
Psychosomatische Medizin.
Thieme, Stuttgart 1973.
- 24) Breimer, D.D.:
Clinical pharmacokinetics of hypnotics.
Clin. Pharmacokinetics 2 (1977) 93 - 109.
- 25) Bremer, F.:
Cerveau isolé et physiologie du sommeil.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 118 (1935) 1235 - 1242.
- 26) Brickenkamp, R.:
Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test.
5. Aufl. Hogrefe, Göttingen-Toronto-Zürich 1962.
- 27) Browne, T.R., J.K. Penry:
Benzodiazepines in the treatment of epilepsy.
Epilepsia 14 (1973) 277 - 310.
- 28) Buchborn, E., H. Jahrmärker, H.J. Karl, G.A. Martini,
W. Müller, G. Riecker, H. Schwegk, W. Siegenthaler,
W. Stich (Hrsg.):
Therapie innerer Krankheiten.
2. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
- 29) Bürger-Prinz, H., P.-A. Fischer (Hrsg.):
Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen.
Enke, Stuttgart, 1967
- 30) Chen, C., R.S. Kalucy, J. Olulode, A.H. Crisp,
J.E. Bailey, E.G. Eccleston, A. Coppen:
Plasma tryptophan and sleep.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 482-486.
Karger, Basel - New York 1975.

- 31) Chiba, S., Y.Nagawa:
Effects of new s-triazolobenzodiazepine (D-4oTA)
and other central muscle relaxants on spinal and
supraspinal reflexes in cats.
Japan.J.Pharmacol. 23 (1973) 83 - 96.
- 32) Cirignotta, F., F.Rasi, T.Sacquegna, A.Forti,
E. Lugaresi:
Effects on sleep of the drug Ro 5-6901 (Flurazepam).
A polygraphic study.
In: Levin, P., W.P.Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 491-495.
Karger, Basel - New York 1975.
- 33) Cohen, I.M.:
The benzodiazepines.
In: Ayd, F.J., B.Blackwell (Hrsg.):
Discoveries in biological Psychiatry.
Lippincott, Philadelphia 1970.
- 34) Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum
(CIPS) (Hrsg.):
Internationale Skalen für Psychiatrie.
Höchst, Frankfurt 1977.
- 35) Cook, J.B., P.W. Nathan:
On the site of action of diazepam in spasticity in man.
J.neurol.Sci. 5 (1967) 33 - 37.
- 36) Coppermann, I.J.:
Purpura in a patient taking chlórdiazepoxide.
Brit.med.J. IV (1967) 485.
- 37) Costa, E., P.Greenard (Hrsg.):
Mechanism of action of benzodiazepines.
Advanc.Biochem.Psychopharmacol., vol. 14.
Raven Press, New York 1975.
- 38) Cromie, B.W.:
The feet of clay of the double-blind trial.
Lancet 2 (1963) 994 - 997.
- 39) Curry, S.H.:
Concentration-effect relationships with major and
minor tranquilizers.
Clin.Pharmacol.Ther. 16 (1974) 192 - 197.
- 40) Dalen, J.E., G.L.Evans, J.S.Banas, H.L.Brooks,
J.A.Praskos, L.Dexter:
The hemodynamic and respiratory effects of diazepam
(Valium).
Anesthesiology 30 (1969) 259 - 263.

- 41) Darcy, L.:
Delirium tremens following withdrawal of nitrazepam.
Med.J.Aust. 2 (1972) 450.
- 42) Dement, W., N. Kleitman:
Cyclic variations in EEG during sleep and their
relation to eye movements, body motility, and dreaming.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9 (1957) 673 - 690.
- 43) Dement, W.C., V.P. Zarcone, E. Hoddes, H. Smythe,
M. Carskadon:
Sleep laboratory and clinical studies with flurazepam.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 599 - 611.
Raven Press, New York 1973.
- 44) Deutsch, E., G. Geyer (Hrsg.):
Laboratoriumsdiagnostik.
Steinkopf, Berlin 1969.
- 45) Diemath, H.E., S. Enge, H. Lechner:
EEG depth leads during stereotaxic brain surgery:
a report on 117 cases (5 target points, effects
of 13 different drugs).
Confin. Neurol. 32 (1970) 263 - 271.
- 46) Di Perri, R., M. Meduri:
Polygraphic findings on the influence of flurazepam
on nocturnal sleep.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 496-499.
Karger, Basel - New York 1975.
- 47) Ditman, K.S., L. Gottlieb:
Transient enuresis from chlordiazepoxide and diazepam.
Amer.J. Psychiat. 120 (1964) 910 - 911.
- 48) Dolce, G., E. Kaemmerer:
Wirkung des Benzodiazepin Adumbran auf das Ruhe-
und Schlaf-EEG sowie auf die visuellen Reaktions-
potentiale beim erwachsenen Menschen.
Med. Welt 18 (1967) 510 - 514.
- 49) Drucker-Colin, R.R., C.W. Spanis, C.W. Cotman, J.L. McGaugh:
Proteins and REM sleep.
In: Levin P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 55 -59.
Karger, Basel - New York 1975.

- 50) Elliott, H.W., N.Nomof, G.Navarro, H.W.Ruelius,
J.A.Knowles, W.H.Comer:
Central nervous system and cardiovascular effects
of lorazepam in man.
Clin.Pharmacol.Ther. 12 (1971) 468 - 481.
- 51) Engelmeier, M.-P.:
Probleme der klinischen Prüfung enkephalotroper
Substanzen.
Schweiz.Arch.Neurol.Neurochir.Psychiat. 96
(1965) 50 - 67.
- 52) Essig, C.F.:
Addiction to nonbarbiturate sedative and
tranquilizing drugs.
Clin.Pharmacol.Ther. 5 (1964) 334 - 343.
- 53) Feldman, S.A., B.E.Crawley:
Diazepam and muscle relaxants.
Brit.Med.J. 1 (1970 a) 691.
- 54) Feldman, S.A., B.E. Crawley:
Interaction of diazepam with the muscle -
relaxant drugs.
Brit.Med.J. 2 (1970 b) 336 - 338.
- 55) Finke, J., W.Schulte:
Schlafstörungen.
Thieme, Stuttgart 1970.
- 56) Flügel, K.A., R.Stoerger:
Modifikationen pharmakogen hervorgerufener exogen
psychotischer Zustandsbilder durch methansulfon-
saures Dihydroergotamin.
Arzneimittel-Forsch. 16 (1966) 235 - 237.
- 57) French, J.D., M.Verzeano, H.W.Magoun:
A neural basis of the anesthetic state.
Arch.Neurol.Psychiat. 69 (1953) 519 - 529.
- 58) Friesewinkel, Harald:
Die möglichen Auswirkungen staatlicher Einflußnahme
auf die Arzneimittelentwicklung.
Dtsch.Ärztebl. 74 (1977) 2915 - 2917.
- 59) Fröscher, W.:
Therapie des Status epilepticus.
Schattauer, Stuttgart - New York 1976.

- 60) Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines.
Raven Press, New York 1973.
- 61) Gastaut, H., H. Lob, J.J. Papy:
Action of Mogadon on the stages of REM-sleep.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 23 (1967) 288.
- 62) Gilbert, J.E.:
Ingestion of a massive dose of Librium.
S. Dak. J. Med. Pharm. 14 (1961), 307 - 309.
- 63) Girwood, R.H.:
Nitrazepam nightmares.
Brit. Med. J. 1 (1973) 353.
- 64) Greenblatt, D.J., R.I. Shader:
Benzodiazepines in clinical practice.
Raven Press, New York 1974.
- 65) Gross, R., K.-D. Grosser, H.-G. Sieberth:
Der internistische Notfall.
Schattauer, Stuttgart - New York 1973.
- 66) Grupper, Ch., G.A.C. Marcel:
Eruptions du type L.E. et syndromes lupiques
provoqués par des médicaments.
Proc. XIII Congressus Internationalis Dermatologiae,
31.7. - 5.8.1967 München, Bd. 2, S. 1349.
Springer, Berlin 1968.
- 67) Guerrero-Figueroa, R., D.M. Gallant, C. Guerrero-Figueroa,
J. Gallant:
Electrophysiological analysis of the action of four
benzodiazepine derivatives on the central nervous
system.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 489 - 511.
Raven Press, New York 1973.
- 68) Haase, H.-J.:
Therapie mit Psychopharmaka.
4. Aufl. Schattauer, Stuttgart - New York 1977.
- 69) Haerten, K., W. Pöttgen:
Leukopenie nach Benzodiazepin-Derivaten.
Med. Welt 26 (1975) 1712 - 1714.

- 70) Haider, I., H. Matthew, I. Oswald:
Electroencephalographic changes in acute drug poisoning.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 30 (1971) 23 - 31.
- 71) Haider, I., I. Oswald:
Effects of amylobarbitone and nitrazepam on the electrodermogram and other features of sleep.
Brit. J. Psychiat. 118 (1971) 519 - 522.
- 72) Hailey, D.M.:
Chromatography of the 1,4-benzodiazepines.
J. Chromatogr. 98 (1974) 527 - 568.
- 73) Hallberg, R.J., K. Lessler, F.J. Kane:
Korsakoff - like psychosis associated with benzodiazepine overdosage.
Amer. J. Psychiat. 121 (1964) 188 - 189.
- 74) Harada, T.:
Clinical application of D-40 TA for treating sleep disturbances. Translated from the Medical Treatment 6 (8) 55 - 66.
Takeda Report No. 1007 E.
- 75) Harrer, G.:
Zur Methodik der klinischen Prüfung von Schlafmitteln.
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 1152 - 1154.
- 76) Hartmann, E.:
The effect of four drugs on sleep patterns in man.
Psychopharmacologia (Berl.) 12 (1968) 346 - 353.
- 77) Hartmann, E.:
Functions of sleep.
In: Jovanović, U.J. (Hrsg.): The nature of sleep, pp 238 - 252.
Fischer, Stuttgart 1973 (a).
- 78) Hartmann, E.:
Effects on sleep patterns of alternating brain catecholamine levels.
In: Jovanović, U.J. (Hrsg.): The nature of sleep, pp 282 - 285.
Fischer, Stuttgart 1973 (b).
- 79) Hartmann, E., J. Cravens, M. Silverman:
L-tryptophane and human sleep.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 487-490.
Karger, Basel - New York 1975.

- 80) Hasskarl, H., H. Kleinsorge:
Arzneimittelprüfung-Arzneimittelrecht.
Fischer, Stuttgart, 1974.
- 81) Hausbrandt, F., F. Gstirner:
Handbuch der Störungen durch Pharmaka.
Fischer, Heidelberg 1976.
- 82) Heinrich, H. Ch.:
Einige Bemerkungen zum d2-Durchstreichtest
nach Brickenkamp.
Diagnostika 19 (1973) 118 - 124.
- 83) Heinrich, K.:
Psychopharmaka in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1976.
- 84) Hess, W. R.:
Der Schlaf.
Klin. Wschr. 12 (1933) 129 - 134.
- 85) Hester, J. B., A. D. Rudzik, B. V. Kamdar:
6-Phenyl-4H-s-triazolo (4,3,-a) (1,4) benzodiazepines
which have central nervous system depressant activity.
J. Medicinal Chemistry 14 (1971) 1078 - 1081.
- 86) Hillyer, D. M.:
An overdose of "Valium".
Med. J. Aust. I (1965) 565.
- 87) Hippius, H., R. Meyendorf:
Allgemeine Richtlinien für den Einsatz der
Psychopharmaka.
Med. Welt 26 (1975) 1215 - 1220.
- 88) Hirsch, S., D. L. Hirsch:
Dystonic reactions produced by tranquilizers.
Amer. J. Psychiat. 117 (1961) 1037 - 1038.
- 89) Hoffmeister, F.:
Elektroenzephalogramm und Verhalten von Kaninchen
im physiologischen und medikamentösen Schlaf.
Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 563 - 569.
- 90) Hollister, L. E.:
Antianxiety drugs in clinical practice.
In: Garattini, S., E. Mussini, L. O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 367 - 377.
Raven Press, New York 1973.

- 91) Hollister, L.E., F.P.Motzenbecker, R.O.Degan:
Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (Librium).
Psychopharm. 2 (1961) 63 - 68.
- 92) Huber, G.:
Psychiatrie.
2. Aufl. Schattauer, Stuttgart - New York 1976.
- 93) Hudson, R.D., M.K.Wolpert:
Central muscle relaxant effects of diazepam.
Neuropharmacology 9 (1970) 481 - 488.
- 94) Hughes, J.M.:
Failure to ejaculate with chlordiazepoxide.
Amer.J.Psychiat. 121 (1964) 610 - 611.
- 95) Ikram, H., A.P.Rubin, R.F.Jewkes:
Effect of diazepam on myocardial blood flow of
patients with and without coronary artery disease.
Brit.Heart J. 35 (1973) 626 - 630.
- 96) Itil, T.M.:
Electroencephalography and pharmacopsychiatry.
In: Freyhan, F.A., N.Petrilowitsch, P.Pichot (Hrsg.):
Clinical psychopharmacology. Mod. Probl.
Pharmacopsychiat., vol. 1, pp 163 - 194.
Karger, Basel - New York 1968.
- 97) Itil, T.M.:
The effects of minor and major tranquilizers on
digital computer sleep prints.
In: Jovanović, U.J. (Hrsg.): The nature of sleep,
pp 78 - 87.
Fischer, Stuttgart 1973.
- 98) Itil, T.M., B. Saletu:
Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der
Psychopharmakologie.
Nervenarzt 44 (1973) 65 - 74.
- 99) Itil, T.M., B. Saletu, S. Akpınar:
Classification of psychotropic drugs based on
digital computer sleep prints.
In: Itil, T.M. (Hrsg.): Psychotropic drugs and the
human EEG. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol. 8,
pp 193 - 215.
Karger, Basel - New York 1974.

- 100) Itil, T., D. Shapiro, C. Hickman, M. Fink, N. Kiremitci:
The differentiation of tranquilizers by
quantitative EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 24 (1968) 288.
- 101) Jaffe, R., N. J. Christoff:
Intravenous diazepam in seizure disorders.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 23 (1967) 96.
- 102) Janz, D.:
Die Epilepsien.
Thieme, Stuttgart 1969.
- 103) Johns, M. W.:
Methods for assessing human sleep.
Arch. Intern. Med. 127 (1971) 484 - 492.
- 104) Johns, M. W.:
Sleep and hypnotic drugs.
Drugs 9 (1975) 448 - 478.
- 105) Johns, M. W., Masterton, J. P.:
Effect of flurazepam on sleep in the laboratory.
Pharmacology II (1974) 358 - 364.
- 106) Jouvet, M.:
Biogenic amines and the states of sleep.
Science 163 (1969) 32 - 41.
- 107) Jovanović, U. J. (Hrsg.):
The nature of sleep.
Fischer, Stuttgart 1973.
- 108) Jovanović, U. J.:
Rating scale for drug effects on sleep electro-
encephalograms.
In: Itil, T. M. (Hrsg.): Psychotropic drugs and the human
EEG. Mod. Probl. Pharmacopsychiat., vol. 8, pp 158 - 181.
Karger, Basel - New York 1974 (a).
- 109) Jovanović, U. J.:
Schlaf und Traum.
Fischer, Stuttgart 1974 (b).
- 110) Jusko, W. J., M. Gretch, R. Gasset:
Precipitation of diazepam from intravenous
preparations.
JAMA 225 (1973) 176.

- 111) Kaelbling, R., F.G. Conrad:
Agranulocytosis due to chlordiazepoxide
hydrochloride.
JAMA: 174 (1960) 1863 - 1865.
- 112) Kaim, S.C.:
Benzodiazepines in the treatment of alcohol
withdrawal states.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 571 - 575.
Raven Press, New York 1973.
- 113) Kales, J., A. Kales, E.O. Bixler, E.S. Slye:
Effects of placebo and flurazepam on sleep
patterns in insomniac subjects.
Clin. Pharmacol. Ther. 12 (1971) 691 - 697.
- 114) Kales, A., J.D. Kales, M.B. Scharf, T.-L. Tan:
All-night EEG studies of chloral hydrate,
flurazepam and methaqualone.
Arch. Gen. Psychiat. 23 (1970) 219 - 225.
- 115) Kales, A., M. Scharf:
Sleep laboratory and clinical studies of the effects
of benzodiazepines on sleep: Flurazepam, diazepam,
chlordiazepoxide, and RO 5-4200.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 577 - 598.
Raven Press, New York 1973.
- 116) Kanai, Y.:
The biotransformation of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-
triazolo (4,3-a) (1,4)-benzodiazepine (D-40 TA),
a new central depressant, in man, dog and rat.
Medical Research Laboratories, Central Research
Division, Takeda Chemical Industries, Ltd..
- 117) Kielholz, P.: (Hrsg.):
Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis.
Huber, Bern - Stuttgart - Wien 1971.
- 118) Kielholz, P., L. Goldberg, J. Im Obersteg, W. Pöldinger,
A. Ramseyer, P. Schmid:
Straßenverkehr, Tranquilizer und Alkohol.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 301 - 306.
- 119) Kimura, K. et al.:
Objective evaluation of the new tranquilizer D-40 TA
as an agent for preanesthetic medication.
Translated from the Anesthesia 22 (8) 1973.
Takeda Report No. 1009 E.

- 120) Kimura, S. et al.:
Effect of D-4o TA on sleeping disturbance due to psychoses, chiefly depression.
Dept. of Neurology and Psychiatry, Hiroshima University.
Takeda Report No. 1o13 E.
- 121) Kiruchi, Y. et al.:
In vivo cytogenetic studies of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4)-benzodiazepine (D-4o TA) on bone marrow cells of mice and rats.
J. Takeda Res.Lab., 32 (1973) 56 - 61.
- 122) Kleinsorge, H.:
Erstanwendung von Pharmaka am Menschen.
Med.Klin. 71 (1976) 1o93 - 11o8.
- 123) Kleitman, N.:
The basic rest-activity cycle in sleep and wakefulness.
In: Jovanović,U.J. (Hrsg.): The nature sleep, pp 4o-41.
Fischer, Stuttgart 1973.
- 124) Koch-Weser, J., F.M.Sellers:
Drug interactions with coumarine anticoagulants.
New Engl.J.Med. 285 (1971) 487-498, 547-558.
- 125) Koella, W.P.:
The role of subcortical brain structures in sleep.
In: Jovanović,U.J. (Hrsg.): The nature of sleep, pp 258 - 263.
Fischer, Stuttgart 1973.
- 126) Kohlmeier, K.:
Psychopharmaka in der Neurologie.
Med.Welt 26 (1975) 123o - 1233.
- 127) Kuemmerle, H.P., N.Goossens (Hrsg.):
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.
2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1973.
- 128) Kuschinsky, G.:
Wirkungen und Indikationen von Placebo.
Dtsch.Ärztebl. 72 (1975) 663 - 667.
- 129) Ladinsky, H., S.Consolo, G.Peri, S.Garattini:
Increase in mouse and rat brain acetylcholine levels by diazepam.
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 241 - 242.
Raven Press, New York 1973.

- 130) Langdon, D.E., J.R. Harlan, R.L. Bailey:
Thrombophlebitis with diazepam used intravenously.
JAMA 223 (1973) 184 - 185.
- 131) Lasagna, L., F. Mosteller, J.M. von Felsinger,
H.K. Beecher:
A study of placebo responses.
Amer. J. Med. 16 (1954) 770 - 779.
- 132) Laubenthal, F. (Hrsg.):
Sucht und Mißbrauch.
Thieme, Stuttgart 1964.
- 133) Leickert, K.H.:
Lexotanil - ein neuer Benzodiazepin-Tranquilizer mit
stimmungsaufhellenden Eigenschaften.
Med. Welt 28 (1977) 1317 - 1321.
- 134) Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.):
Sleep 74.
Karger, Basel - New York 1975.
- 135) Lewis, S.A.:
Rapid eye movement sleep.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 359-363.
Karger, Basel - New York 1975.
- 136) Lidbrink, P., H. Corrodi, K. Fuxe, L. Olson:
The effects of benzodiazepines, meprobamate, and
barbiturates on central monoamine neurons.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 203 - 223.
Raven Press, New York 1973.
- 137) Lingjaerde, O.:
Acute and chronic overdosage of diazepam (Valium).
Nord. psykiat. T. 19 (1965) 73 - 78.
- 138) Litvak, R., R. Kaelbling:
Agranulocytosis, leukopenia, and psychotropic drugs.
Arch. Gen. Psychiat. 24 (1971) 265 - 267.
- 139) Löffler-Schnebli, M.:
Librium und seine Nebenwirkungen in der Geriatrie.
Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 1320 - 1322.
- 140) Lüth, P.:
Das Medikamentenbuch für den kritischen Verbraucher.
2. Aufl. Luchterhand, Darmstadt 1976.

- 141) Lynen, F.:
Der Einfluß der Forschung auf den Fortschritt
der Arzneitherapie.
Mat.Med.Nordm. 26 (1974) 1 - 13.
- 142) Malpas, A., A.J.Rowan, C.R.B.Joyce, D.F.Scott:
Persistent behavioural and electroencephalographic
changes after single doses of nitrazepam and
amylobarbitone sodium.
Brit.med.J. II (1970) 762 - 764.
- 143) Mancia, M.:
Sleep and instinct: an interdisciplinary approach.
In: Levin, P., W.P.Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 5-13.
Karger, Basel - New York 1975.
- 144) Mancia, M., M.Mariotti, R.Spreafico:
Interactions between structures which induce sleep
and wakefulness in the brain stem.
In: Levin, P., W.P.Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 267-269.
Karger, Basel - New York 1975.
- 145) Marino, A.:
Behavioral and psychosomatic effects of benzodiazepines:
Interactions with other drugs.
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 631 - 639.
Raven Press, New York 1973.
- 146) Marjerrison, G.:
Effects of minor tranquilizers on the EEG.
In: Itil, T.M. (Hrsg.): Psychotropic drugs and the
human EEG.Mod.Probl.Pharmacopsychiat., vol. 8,
pp 149 - 157.
Karger, Basel - New York 1974.
- 147) Marsh, H.O.:
Diazepam in incapacitated cerebral - palsied children.
JAMA 191 (1965) 797 - 800.
- 148) Matthes, A.:
Epilepsie.
Thieme, Stuttgart 1975.
- 149) Matthew, H., A.T.Proudfoot, R.C.B.Aitken,
J.A.Raeburn, N.Wright:
Nitrazepam - a safe hypnotic.
Brit.Med.J. 3 (1969) 23 - 25.

- 150) Meguro, K., Y. Kuwada:
Syntheses and structures of 7-chloro-2-hydrazino-5-phenyl-3 H-1,4 benzodiazepines and some isomeric 1,4,5- benzotriazocines.
Tetrahedron Letters 47 (1970) 4039 - 4042.
- 151) Milner, G.:
Interaction between barbiturates, alcohol and some psychotropic drugs.
Med.J.Aust. 1 (1970) 1204 - 1207.
- 152) Mizutani, M. et al.:
Effects of drugs on general reproductive performance.
Effect of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4)-benzodiazepine (D-40 TA) on general reproductive performance in rats.
Biological Research Laboratories, Central Research Division.
Takeda Chemical Industries, Ltd. Report No. 606.
- 153) Mocetti, T.:
Kardiotoxische Medikamente unter besonderer Berücksichtigung der Phenothiazine und Imipraminderivate.
Huber, Bern - Stuttgart - Wien 1977.
- 154) Moeschlin, S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1972.
- 155) Moll, W.:
Zur Therapie akuter lumbovertebraler Syndrome durch optimale medikamentöse Muskelrelaxation mittels Diazepam.
Med.Welt 24 (1973) 1747 - 1751.
- 156) Monnier, M., G.A.Schoenenberger, L.Dudler, B.Herkert:
Production, isolation and further characterization of the "sleep peptide delta".
In: Levin, P., W.P.Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 41-46.
Karger, Basel - New York 1975.
- 157) Monroe, R.R.:
Drug effects on subcortical electrograms in humans.
In: Itil, T.M. (Hrsg.): Psychotropic drugs and the human EEG. Mod.Probl.Pharmacopsychiat., vol. 8, pp 228 - 237.
Karger, Basel - New York 1974.
- 158) Moriguchi, S. et al.:
Clinical experiences with D-40 TA.
Department of Neurology, Yokohama City University.
Takeda Report No. 1017.

- 159) Moruzzi, G., M. Jouvet:
Ergebnisse der Physiologie.
Neurophysiology and neurochemistry of sleep and wakefulness.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, Vol. 64, 1972.
- 160) Moruzzi, G., H.W. Magoun:
Brain stem reticular formation and activation of the EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1 (1949) 455 - 473.
- 161) Müller, F., O. Seifert, H. Frh. v. Kress (Hrsg.):
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.
69. Aufl. Bergmann, München 1966.
- 162) Muñoz, J. G., A. Levitas:
Über den durch Medikamente und Placebo hervorgerufenen Schlaf.
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 1118 - 1125.
- 163) Mutschler, F.:
Pharmakologie der Psychopharmaka.
Med. Welt 26 (1975) 1211 - 1214.
- 164) Nakaguchi, T. et al.:
Chronic oral toxicity of D-40 TA and nitrazepam in male and female rats for one year.
Drug Safety Research Center.
Takeda Chemical Industries, Ltd. (a).
- 165) Nakaguchi, T. et al.:
Six-month chronic toxicity of D-40 TA by drug-containing feed in rats and recovery.
Biological Laboratory, Takeda Chemical Industries, Ltd. Osaka, Japan.
Report No. 509 E (b).
- 166) Nakaguchi, T. et al.:
Subacute toxicity of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4)-benzodiazepine (D-40 TA) in male and female rats: oral administration for one month.
J. Takeda Res. Lab. 32 (1973) 158 - 171.
- 167) Nakajima, R., Ch. Hattori, Y. Nagawa:
Structure-activity relationship of s-triazolo-1,4-benzodiazepines in central nervous depressant action.
Japan. J. Pharmacol. 21 (1971) 489 - 495.

- 168) Nakajima, R., Y. Take, R. Moriya, Y. Saji, T. Yui, Y. Nagawa:
Pharmacological studies on new potent central depressants, 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3a) (1,4)-benzodiazepine (D-40 TA) and its 1-methyl analogue (D-65 MT).
Japan. J. Pharmacol. 21 (1971) 497 - 519.
- 169) Nakajima, R., et al.:
Further pharmacological study on antiaggressive, sedative and muscle relaxant effects of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4)-benzodiazepine (D-40 TA) in experimental animals. Comparative study on potency and duration.
J. Takeda Res. Lab. 31 (1972) 349 - 364.
- 170) Nakajima, R. et al.:
Dissociative change in anti-aggressive and muscle relaxant actions of s-triazolobenzodiazepine (D-40 TA) by repeated administration and phenobarbital pretreatment, and its relation to metabolism.
J. Takeda Res. Lab. 32 (1973) 264 - 274.
- 171) Nevins, M.A.:
Ventricular arrhythmias and diazepam.
JAMA 215 (1971) 643.
- 172) Nutter, D.O., R.A. Massumi:
Diazepam in cardioversion.
New Engl. J. Med. 273 (1965) 650 - 651.
- 173) Oswald, I.:
Drugs and sleep.
Pharmacol. Rev. 20 (1968) 273 - 303.
- 174) Oswald, I., K. Adam, L. Adamson, W. Hunter, O.O. Ogunremi, I.W. Percy-Robb, V.R. Thacore:
Endocrine and synthetic functions in sleep.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 37-39.
Karger, Basel - New York 1975.
- 175) Oswald, I., D.L.F. Dunleavy, S. Allen, S.A. Lewis:
Neurochemical studies of sleep.
In: Jovanović, U.J. (Hrsg.): The nature of sleep, pp 280-281.
Fischer, Stuttgart 1973.
- 176) Oswald, I., S.A. Lewis, J. Tagney, H. Firth, I. Haider:
Benzodiazepines and human sleep.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.): The benzodiazepines, pp 613 - 625.
Raven Press, New York 1973.

- 177) Oswald, I., R.G. Priest:
Five weeks to escape the sleeping-pill habit.
Brit. Med. J. 2 (1965) 1093 - 1095.
- 178) Othmer, E.:
Pathophysiologie des gestörten Schlafes und
dessen psychopharmakologische Beeinflussung.
Arzneimittel-Forsch. 16 (1966) 301 - 304.
- 179) Othmer, E.:
Schlaf- und Wachverhalten.
In: Bürger-Prinz, P., P.-A. Fischer (Hrsg.):
Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen.
Enke, Stuttgart 1967.
- 180) Petsche, H., P. Rappelsberger, R. Vollmer, O. Prohaska:
Das Phänomen der Synchronisierung im Penicillin-
status und dessen Veränderung unter Clonazepam.
Z. EEG-EMG 8 (1977) 1 - 17.
- 181) Pieri, L., A. Hürlimann:
Zur Pharmakologie des Schlafes.
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 1126 - 1134.
- 182) Polc, P., W. Haefely:
Effects of flunitrazepam on the sleep of cats.
In: Levin, P., W. P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 303-305.
Karger, Basel - New York 1975.
- 183) Price of tranquillisers:
Lancet 1 (1973) 1069.
- 184) Profits from drugs:
Brit. Med. J. 2 (1973) 132.
- 185) Prosenz, P.:
Untersuchungen über das differenzierte Wirkungs-
spektrum von Lorazepam anhand von 700 Patienten aus
der nervenärztlichen Praxis.
Therapiewoche 27 (1977) 3633 - 3644.
- 186) Przybyla, A. C., S. C. Wang:
Locus of central depressant action of diazepam.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163 (1968) 439 - 447.
- 187) Radil-Weiss, T., J. Syka, J. Škvařil, J. Popelář:
Funktional organization of the reticular core under
different states of vigilance.
In: Levin, P., W. P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 270-272.
Karger, Basel - New York 1975.

- 188) Randall, L.O., R.Kappell:
Pharmacological activity of some benzodiazepines and their metabolites.
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 27 - 51.
Raven Press, New York 1973.
- 189) Randall, L.O., W.Schallek, C.Scheckel, R.E.Bagdon, J.Rieder:
Zur Pharmakologie von Mogadon, einem Schlafmittel mit neuartigem Wirkungsmechanismus.
Schweiz.med.Wschr. 95 (1965) 334 - 337.
- 190) Rao, S., R.W.Sherbaniuk, K.Prasad, S.J.K.Lee, E.J.Sproule:
Cardiopulmonary effects of diazepam.
Clin.Pharmacol.Ther. 14 (1973) 182 - 189.
- 191) Rechtschaffen, A., A.Kales:
A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
Publication No. 204 (National Institute of Health Bethesda 1968).
- 192) Reimer, F.:
Vergleichende Untersuchungen über das Wirkungsprofil einiger Benzodiazepin-Derivate.
Arzneimittel-Forsch. 18 (1968) 1568 - 1569.
- 193) Ridley, C.M.:
Bullous lesions in nitrazepam overdose.
Brit.Med.J. 3 (1971) 28.
- 194) Rossi, G.F., C.Di Rocco, G.Maira, M.Meglio:
Experimental and clinical studies of the anticonvulsant properties of a benzodiazepine derivative, clonazepam (RO 5-4023).
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 461 - 488.
Raven Press, New York 1973.
- 195) Rudzik, A.D., J.B.Hester, A.H.Tang, R.N.Straw, W.Friis:
Triazolobenzodiazepines, a new class of central nervous system-depressant compounds.
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 285 - 297.
Raven Press, New York 1973.

- 196) Saji, Y. et al.:
Anticonvulsive activity of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a) (1,4)-benzodiazepine (D-4o TA) and its effect on limbic system.
J.Takeda Res.Lab. 32 (1973) 172 - 180.
- 197) Sakai, A. et al.:
Comparative trial of D-4o TA and nitrazepam by the double-blind method.
Takeda Report No. 1014.
- 198) Saletu, B.:
Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf.
Karger, Basel - New York 1976 (a).
- 199) Saletu, B.:
Psychopharmaka und die Schlafqualität: quantitative neurophysiologische und subjektive Parameter.
Arzneimittel-Forsch. 26 (1976 b) 1042 - 1047.
- 200) Saletu, B., T.M. Itil:
Schlafprofiluntersuchungen mittels Digitalcomputer, "Sleep prints" in der Psychiatrie.
Z. EEG-EMG 3 (1972) 39 - 48.
- 201) Schallek, W., W. Schlosser, L.O. Randall:
Recent developments in the pharmacology of the benzodiazepines.
Advanc. Pharmacol. Chemother. 10 (1972) 119 - 183.
- 202) Scheid, W., F. Gibbels:
Therapie in der Neurologie und Psychiatrie einschließlich Rehabilitation.
Thieme, Stuttgart 1971.
- 203) Schindel, L.:
Placebo und Placebo-Effekte in Klinik und Forschung.
Arzneimittel-Forsch. 17 (1967) 892 - 918.
- 204) Schoenenberger, G.A., M. Monnier:
Isolation and partial characterization of a humoral delta sleep transmitting factor.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 46-55.
Karger, Basel - New York 1975.
- 205) Schwartz, M.A.:
Pathways of metabolism of the benzodiazepines.
In: Garattini, S., E. Mussini, L.O. Randall (Hrsg.): The benzodiazepines, pp 53 - 74.
Raven Press, New York 1973.

- 206) Seki, T.:
Clinical pharmacology of D-40 TA.
Rinsho Yakuri 4 (1973).
- 207) Shima, T.:
D-40 TA levels in blood of patients under continuous
long-term treatment with D-40 TA.
Chemical Laboratory.
Takeda Chemical Industries, Ltd..
- 208) Smith, M.E.:
Suizidal attempt by oral ingestion of chlordiazep-
oxide (Librium).
Clin.Med. 8 (1961) 72 - 74.
- 209) Soyka, D. (Hrsg.):
Der Gesichtsschmerz.
Schattauer, Stuttgart - New York 1973.
- 210) Spiegelberg, U., N.Petrilowitsch, B.Betz:
Medazepam, ein neuer Tranquilizer: Einfache Prüfung,
intraindividuelle Vergleiche und Kombinationstherapie.
Arzneimittel-Forsch. 18 (1968) 1559 - 1563.
- 211) Stein, L., C.D.Wise, B.D.Berger:
Antianxiety action of benzodiazepines: decrease in
activity of serotonin neurons in the punishment system.
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 299 - 326.
Raven Press, New York 1973.
- 212) Steinbrecher, W.:
Die klinischen Gesamtsyndrome bei Mißbrauch und
Sucht unter besonderer Berücksichtigung intern-
neurologischer Befunde.
In: Steinbrecher, W., H.Solms (Hrsg.):
Sucht und Mißbrauch.
2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1975.
- 213) Sternbach, L.H.:
Chemistry of 1,4-benzodiazepines and some aspects
of the structure-activity relationship.
In: Garattini, S., E.Mussini, L.O.Randall (Hrsg.):
The benzodiazepines, pp 1 - 26.
Raven Press, New York 1973.
- 214) Stille, G.:
Entwicklung von Psychopharmaka.
Dtsch.Ärztebl. 71 (1974) 3249 - 3251.

- 215) Stimmel, B.:
The effects of mood-altering drugs on the heart.
In: Donoso, E. (Hrsg.): Current Cardiovascular Topics,
vol. I: Drugs in cardiology, part I, pp 203 - 234.
Thieme, Stuttgart 1975.
- 216) Stocksmeier, U., M. Stabl:
Experimentalpsychologische Testung von Lorazepam
im Rahmen einer Streßstudie.
Therapiewoche 27 (1977) 1707 - 1723.
- 217) Stratten, W. P., C. D. Barnes:
Diazepam and presynaptic inhibition.
Neuropharmacology 10 (1971) 685 - 696.
- 218) Swanson, D. W., R. L. Weddige, R. M. Morse:
Abuse of prescription drugs.
Mayo Clin. Proc. 48 (1973) 359 - 367.
- 219) Take, Y. et al.:
Effect of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo (4,3-a)
(1,4)-benzodiazepine (D-40 TA) on the daytime
sleep-wakefulness patterns in monkeys.
J. Takeda Res. Lab. 32 (1973) 289 - 298.
- 220) Taneta, M. et al.:
Clinical experience with D-40 TA, a triazolo-
benzodiazepine derivative.
Kitasato University, Faculty of Medicine.
Takeda Report No. 1010 E.
- 221) Tanimukai, H.:
Effects of D-40 TA on the sleep disturbances in
the psychiatric field.
Dept. of Psychiatry, Osaka University.
Takeda Report No. 1002 E.
- 222) Taylor, F.:
Nitrazepam and the elderly.
Brit. Med. J. 1 (1973) 113 - 114.
- 223) Teratogenetic Test of D-40 TA.
Report-Takeda No. 602 E.
- 224) Tohru, M., T. Kariya:
Clinical experiences with D-40 TA.
Department of Neuropsychiatry, Tokyo Medical and
Dental University.
Takeda Report No. 1015.

- 225) Ueda, H. et al.:
Effect of D-40 TA (a new benzodiazepine series compound) on the sleep of normal test subjects.
Department of Neuro-Psychiatry, Tottori University.
Takeda Report No. 1011.
- 226) Ulett, G.A., A.F. Heusler, V. Ives-Word, Th. Word, R. Quick:
Influence of chlordiazepoxide on drug-altered EEG patterns and behavior.
Neuropsychopharmacologie, 2. Symposium, Nürnberg 1961.
Med.exp. 5 (1961) 386 - 390.
- 227) Valatx, J.-L., C. Chouvet:
Genetics of the sleep-waking cycle.
In: Levin, P., W.P. Koella (Hrsg.): Sleep 74, pp 19-24.
Karger, Basel - New York 1975.
- 228) Valenzuela, A.:
Neurochemie und Tranquillizer.
Münch.med.Wschr. 114 (1972) 1212 - 1214.
- 229) Valzelli, L.:
Psychoactive drugs and brain neurochemical transmitters.
Arch.int.Pharmacodyn. 196 (1972) 221 - 228.
- 230) Vetter, K., W. Böker:
Die Analyse von Einschlaf- und Schlaf-Elektroencephalogrammen.
Psychiat.Neurol., Basel 147 (1964) 30 - 43.
- 231) Walters, A.J., M.H. Lader:
Hangover effect of hypnotics in man.
Nature (Lond.) 229 (1971) 637 - 638.
- 232) Wehlage, D.F.:
Diazepam phlebitis.
JAMA 224 (1973) 128 - 129.
- 233) Wieck, H.H.:
Neurologie und Psychiatrie in der Praxis.
2. Aufl. Schattauer, Stuttgart - New York 1974.
- 234) Winfield, D.L., G.H. Aivazian:
Librium therapy and electroencephalographic correlates.
J.Nerv.Ment.Dis. 133 (1961) 240 - 246.

- 235) Wise, C.D., R.D. Berger, I. Stein:
Benzodiazepines: anxiety-reducing activity by
reduction of serotonin turnover in the brain.
Science 177 (1972) 180 - 183.
- 236) Yamagita, T.:
Drug dependence test with D-40 TA in rhesus monkeys.
Department of Psychopharmacology, Takeda Report No. 604 E.
- 237) Yokotani, H. et al.:
Acute toxicity of 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo
(4,3-a)(1,4)-benzodiazepine (D-40 TA) in mice, rats,
rabbits and dogs.
J. Takeda Res. Lab. 32 (1973) 152 - 157.
- 238) Zbinden, G., L.O. Randall:
Pharmacology of benzodiazepines: Laboratory and
clinical correlations.
Advanc. Pharmacol. 5 (1967) 213 - 291.
- 239) Zsigmond, E.K.:
Causes of ventricular arrhythmias.
JAMA 221 (1972) 712 - 713.

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof. Dr. M. Bergener für die Überlassung
des Themas sowie für seine wohlwollende Unter-
stützung ganz besonders danken.

Herrn Dr. Ch. Hesse danke ich sehr herzlich für
seine verständnisvolle Hilfe.

Lebenslauf

Am 22.12.1940 wurde ich in Neustrelitz (Mecklenburg) als Sohn des Ingenieurs Konrad Fewermeyer und seiner Ehefrau Annemarie geboren.

In Warburg (Westfalen) wuchs ich auf und besuchte dort die Volksschule und das humanistische Gymnasium Marianum, um 1960 das Abitur zu bestehen.

Nach einjähriger Wehrpflichtzeit begann ich 1961 in München das Medizinstudium und legte hier 1964 die ärztliche Vorprüfung ab.

Es folgte ein zweisemestriges Studium an der Medizin. Fakultät der Universität Wien, ehe ich mich an der Universität Hamburg immatrikulierte.

Das Studium beendete ich am 24.11.1967 in Hamburg mit dem Staatsexamen.

Nachdem ich eine zweijährige Medizinalassistentenzeit im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (Psychiatrische Klinik, Augenklinik, Kinderklinik und Chirurgische Klinik), im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Altona (Medizinische Klinik) und im Kreiskrankenhaus Warburg (Gynäkologisch-geburtshilfliche Abteilung) absolviert hatte, erhielt ich am 2.1.1970 die Approbation als Arzt.

Dann arbeitete ich vier Jahre lang als Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik der Städtischen Krankenhausanstalt Köln-Merheim.

Seit 1974 bin ich als Arzt im Landschaftsverband Rheinland beschäftigt; ich war zunächst für ein halbes Jahr in die Rheinische Landeslinik für Geriatrie Marienheide abgeordnet, ehe ich in die damals eröffnete Rheinische Landeslinik Köln (Psychiatrisches Behandlungszentrum) eintrat.

Am 25.7.1975 wurde ich Facharzt für Neurologie und Psychiatrie; seither habe ich in der Rheinischen Landeslinik Köln die Funktion eines Oberarztes.

